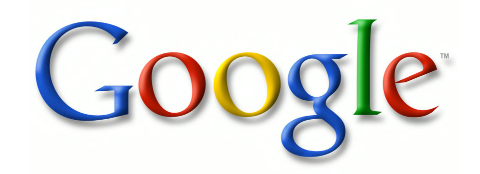


This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

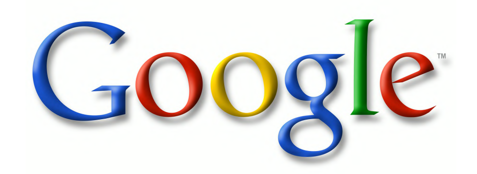
Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at http://books.google.com/



Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

+ *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.
+ *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.
+ *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.
+ *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter `http://books.google.com` durchsuchen.

H. Hildebrandt

Neuere Arzneimittel

LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
2 45 0061 9189



GIFT
San Francisco County Medical
Society



Neuere Arzneimittel

Beziehungen zwischen deren

chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung

mit Berücksichtigung

synthetisch hergestellter Arzneimittel

Für Chemiker, Pharmazeuten und Mediziner

dargestellt von

Dr. med. Hermann Hildebrandt
Privatdozent der Pharmakologie an der Universität Halle a. S

LEIPZIG
AKADEMISCHE VERLAGSGESELLSCHAFT m. b. H.
1907



Published 1st Oktober 1907
Privilege of Copyright in the United States reserved under the Act
approved March 3, 1905 by
Akademische Verlagsgesellschaft m. b. H., Leipzig.

164
907

Vorwort.

Bei der Bearbeitung und Darstellung des Stoffes wurde weniger Wert darauf gelegt, alle auf dem Gebiete der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung vorliegenden Einzelbeobachtungen zusammenzustellen, als solche Abschnitte zu behandeln, welche nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse bestimmte Schlußfolgerungen erlauben. Es fanden besonders solche Forschungen Berücksichtigung, welche in streng wissenschaftlicher Weise zur Auffindung neuer Arzneimittel angestellt wurden bezw. dazu dienen sollten, deren Auffindung einzuleiten. Die Veränderungen der Substanzen im Tierkörper wurden nur insoweit behandelt, als es zum Verständnis der Wirkungen erforderlich erschien. Ich glaubte von allem Theoretischen nach Möglichkeit absehen zu sollen und vor allem davon, Erfahrungen, die auf einem speziellen Gebiete gewonnen wurden, irgendwie zu verallgemeinern, weil mir dies im Hinblick auf den heutigen Stand der

59298

Kenntnisse als verfrüht erscheinen mußte. Verwertet wurde eine große Anzahl anderwärts noch nicht publizierter Eigen-Beobachtungen über die Wirkung neuer chemischer Verbindungen, die mir im Laufe der Jahre seitens verschiedener Chemiker zur Untersuchung zugingen. Allen diesen Herren sehe ich mich auch an dieser Stelle zu Dank verpflichtet; ebenso Herrn Geheimrat Harnack, der die Güte hatte, sich für meine Arbeit lebhaft zu interessieren und in dessen Institute ein großer Teil der besprochenen Untersuchungen zur Ausführung kam.

Halle a. S., den 1. August 1907.

Herm. Hildebrandt.

Inhaltsverzeichnis.

Siebenter Abschnitt.

Achter Abschnitt.

Neunter Abschnitt.

Zehnter Abschnitt.

Elfter Abschnitt.

Neuere Arzneimittel.

Erster Abschnitt.

Verschiedenes physiologisches Verhalten bedingt durch physikalische Verschiedenheit.

Von Pasteur[1]) rührt die Beobachtung her, daß, wenn man Pilze (wie Penicillium glaucum) auf einer optisch inaktiven Weinsäurelösung züchtet, die Lösung optisch aktiv wird und zwar eine Linksdrehung zeigt. Die in der racemischen Weinsäure (Traubensäure) enthaltene rechtsdrehende d-Weinsäure

$$\begin{array}{ccccc} & OH & & H & \\ HOOC. & \dot{C} & — & \dot{C} & .COOH \\ & \dot{H} & & \dot{O}H & \end{array}$$

ist von den Mikroorganismen verbraucht worden. Die l-Weinsäure wird erst später angegriffen. In Übereinstimmung hiermit steht die Beobachtung von Chabrié[2]), daß die l-Weinsäure nahezu zweimal so stark toxisch für den Warmblüter ist als die d-Weinsäure.

Analoges haben Neuberg und Wohlgemuth[3]) betreffs des Verhaltens der Arabinosen im Organismus beobachtet. l-Arabinose wird am besten, d-Arabinose am schlechtesten ausgenutzt.

Im Anschluß an diese Versuche stellte J. Wohlgemuth[4]) Fütterungsversuche mit der inaktiven Modifikation von Eiweißspaltprodukten an, nämlich i-Tyrosin,

---

1) Pasteur, L., Compt. rend. 32, 36, 37.
2) Chabrié, B., Compt. rend. 116.
3) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 34 (1901).
4) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 38 S. 2064 (1905).

i-Leucin, i-Asparaginsäure und i-Glutaminsäure. Sämtliche Versuche hatten das gleichsinnige Resultat, daß die inaktiven Säuren im tierischen Organismus zerlegt werden und zwar so, daß die im Körper selber vorkommende Komponente annähernd entsprechend ihrer Assimilationsgrenze verbrannt wird, während die andere „körperfremde“ Komponente zum Teil oder fast völlig durch den Harn wieder unverändert ausgeschieden wird.

Piutti[1]) fand, daß d-Asparagin süß, l-Asparagin fade schmeckt.

Nach E. Fischer und Warburg[2]) schmeckt das natürliche l-Leucin fade und schwach bitter, der optische Antipode süß.

Nach Ellinger[3]) ist das synthetische Tryptophan süß, das Verdauungs-Tryptophan fast geschmacklos.

Nach O. Emmerling[4]) sind durchaus nicht alle Aminosäuren eine Stickstoffquelle für Schimmelpilze, sondern nur die der α-Reihe angehörigen süßen; ebenso verhalten sich Serin und Isoserin, Phenylamin und Tyrosin. Auf der fade schmeckenden γ-Aminobuttersäure tritt allerdings Wachstum ein.

Nach Cushny[5]) wirkt d-Hyoscyamin auf das Froschrückenmark viel stärker erregend als die linksdrehende Modifikation; auf die Nervenendigungen in den Drüsen, im Herzen und der Iris wirkte letztere Modifikation stärker; in der Mitte steht das Atropin, die beständigere Modifikation, in welche Hyoscyamin sich leicht umlagert.

Nach den Untersuchungen von A. Mayor[6]) ist l-Nikotin zweimal so giftig als d-Nikotin; ganz entsprechend war die Wirkung auf niedere Organismen.

1) Compt. rend. 103.
2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 38 S. 4005 (1905).
3) Ebenda Bd. 40 S. 3031 (1907).
4) Ebenda Bd. 35 S. 2289 (1902).
5) Journ. of Physiol. 30 (1903).
6) Arch. des sc. physiol. et nat. 17.

Ähnliche Beobachtungen sind bei durch doppelte Bindung verursachten Stereoisomerien gemacht worden, wie das Verhalten der Maleïnsäure

$$\begin{array}{c}H.C.COOH\\ \|\\ H.C.COOH\end{array}$$

und Fumarsäure

$$\begin{array}{c}HOOC.C.H\\ \|\\ H.C.COOH\end{array}$$

zeigt; die labile Maleïnsäure läßt sich durch Kochen mit Wasser in die stabile Fumarsäure umlagern, nur erstere ist giftig[1]).

Das Analoge hat man bei mehreren natürlichen und künstlichen Alkaloiden beobachtet, wenn man sie in ihre geometrischen Isomeren umwandelte, so bei Kokain, Atropin, N-Methylvinyl-diacetonalkamin, dessen β-Verbindung sich in die stabile α-Verbindung umlagern läßt; nur die Ester der β-Reihe sind wirksam[2]): **„Euphthalmin"**.

Neuerdings hat M. Scholtz[3]) aus der amerikanischen Grieswurzel, Rad. Pareirae bravae, neben linksdrehendem auch rechtsdrehendes Bebeerin isoliert. Nach meinen Untersuchungen[4]) zeigt die rechtsdrehende Modifikation eine wesentlich stärkere Wirkung als die linksdrehende.

Bei diesen Untersuchungen stellte es sich heraus, daß ein aus reinem, kristallinischen, rechtsdrehenden Bebeerin dargestelltes amorphes Produkt noch viel stärker wirkte. 0,5 g führte bei einem mittelgroßen Kaninchen in wenigen Minuten den Tod herbei unter Lähmung und Aussetzen der Atmung; die gleiche Menge der kristallinischen rechtsdrehenden Base war ohne jede Wirkung. Hier war bereits einige Stunden nach der subkutanen Injektion, welche unter die Rückenhaut stattstattfand, ein nach der Bauchgegend sich erstreckendes

1) Ishizuka, Jahresber. f. Tierchemie 26 (1896).
2) C. Harries, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 29 (1896).
3) Arch. d. Pharmazie Bd. 236 (1898).
4) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 57 (1907).

Ödem zu beobachten, ein Beweis der verzögerten Resorption. Es handelt sich hier zum ersten Male um ein verschiedenartiges physiologisches Verhalten zweier absolut reiner Modifikationen derselben rechtsdrehenden Substanz. Analoge Verschiedenheit zeigten die beiden Modifikationen der linksdrehenden Substanz. Diese Beobachtung erinnert an das von Cloetta[1]) festgestellte Verhalten des amorphen **„Digalen"** zum kristallisierten Digitoxins. Dieses zeigt einen außerordentlichen langsamen Eintritt der Wirkung, auch bei subkutaner Injektion[2]); Schmiedeberg[3]) warnt daher vor der subkutanen Anwendung am Menschen unter Hinweis auf die Nekrose und hyaline Entartung der Gewebe infolge der Injektion.

Cloetta gelang es nun, aus den Digitalisblättern einen weißen, amorphen Körper auszuscheiden, den er seiner chemischen Zusammensetzung nach für vollkommen identisch mit dem kristallisierten Digitoxin hält, der sich aber durch seine ungleich größere Wasserlöslichkeit unterscheidet. Dialysierversuche ergaben ferner, daß mit dem amorphen Zustande die Diffusionsfähigkeit des Körpers ganz bedeutend erhöht ist. Dementsprechend ergab sich im Tierversuche Reizlosigkeit der subkutanen Injektion. Indes ist zu bemerken, daß die Identität des Digalen mit Digitoxin in chemischer Hinsicht nicht sicher nachgewiesen ist und daß nach H. Kiliani[4]) Digalen nichts anderes ist als ein hochprozentiges Digitaleïn.

Nach Versuchen von A. Fraenkel[5]) besteht auch die von Cloetta behauptete Eigenschaft des Digalen, nicht kumulierend zu wirken, nicht zu Recht.

---

1) Münchn. med. Wochenschr. Nr. 33 (1904).

2) A. Fraenkel, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51 (1903).

3) Grundr. d. Pharmakol. S. 240 (1902).

4) H. Kiliani, Münchn. med. Wochenschr. Nr. 18 (1907). — Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 40 S. 2996 (1907).

5) Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 57 S. 123 ff. (1907).

Durch „Stellungs“-Isomerie ist Verschiedenheit des physiologischen Verhaltens in zahlreichen Fällen bedingt, worauf im einzelnen noch einzugehen sein wird.

Neuere Untersuchungen haben ferner gezeigt, daß auch die Lagerung im Raume von Einfluß ist auf die Wirkung; wir werden dies bei den Ammoniumbasen mit fünfwertigem Stickstoff näher kennen lernen.

Zweiter Abschnitt.

Begriff der Beziehung von Konstitution und physiologischer Wirkung; Einfluß der Umwandlungsprozesse im Tierkörper; Allgemeines über Wirkung von Atomgruppen.

Wenn man bestimmte Wirkungen von Substanzen auf den tierischen Organismus mit dem chemischen Aufbau in Verbindung bringen will, so könnte dies zunächst müßig erscheinen, da bekanntlich eine große Anzahl von Substanzen die gleiche physiologische Wirkung äußern, obwohl in chemischer Hinsicht es sich um gänzlich verschiedenartige Körper handelt. Wir benutzen als Mittel gegen Fieber und Kopfschmerzen einmal das Phenacetin und ihm nahestehende Substanzen, also Derivate des Phenetidin und weiter Derivate des Pyrazolons, wie Antipyrin und Pyramidon. So werden sich auf jedem Gebiete Körper finden, die, obwohl von ganz verschiedenartiger Konstitution, doch das gleiche oder ähnliche Verhalten dem Organismus gegenüber zeigen. Aber eine derartige Einteilung der Substanzen nach ihren Wirkungen hätte nur ein beschränktes Interesse. Man beginnt neuerdings mehr und mehr nach Beziehungen zwischen der chemischen Zusammensetzung und der physiologischen Wirkung zu suchen. Ins-

besondere ist es von Interesse, zu verfolgen, welche Änderungen der Charakter der Wirkung einer Substanz auf den Organismus erfährt, wenn man in ihr enthaltene Atomgruppen bestimmten Veränderungen unterwirft, sie entweder durch andere ersetzt, gänzlich abtrennt oder wenn man in das ursprüngliche Molekül neue Atomgruppen einführt. Dies führt aber notwendigerweise zu einem Studium der Wirkung von Atomgruppen selber. Dabei zeigte es sich aber sehr bald, daß die Wirkung einer bestimmten Atomgruppe wesentlich von der Eigenschaft derjenigen Grundkörper bestimmt wird, in welchen sie die Rolle des Substituenten spielt. Es ist zweifellos, daß hierbei das Verhalten der betreffenden Substanzen im tierischen Stoffwechsel von wesentlichem Einfluß ist, insofern der Organismus über Hilfsmittel verfügt, ihm einverleibte Substanzen unschädlich zu machen, andere aber, die in ihrer Struktur nur geringfügige Verschiedenheiten zeigen, nicht anzugreifen vermag. Eine besondere Bedeutung hat die oxydierende Wirkung des Tierkörpers, die sich beispielsweise in der Oxydation von Alkoholen zu den entsprechenden Säuren, der halogensubstitnierten Toluolen zu den entsprechenden Benzoesäuren zeigt. Viele Substanzen macht der Organismus dadurch unschädlich, daß er Glykokoll (Amidoessigsäure), Schwefelsäure oder Glykuronsäure an sie anlagert. Aber auch in entgegengesetzter Richtung äußert sich der Einfluß des Organismus. Während wir im Magen saure Reaktion haben, ist die Reaktion des Darmkanals und der Körpersäfte alkalisch. Hier finden tiefgreifende Spaltungen der eingeführten Substanzen statt, und erst die Folge der Spaltung ist der Eintritt der physiologischen Wirkung.

Am bekanntesten ist das Verhalten des **Salols**, des Phenylesters der Salicylsäure, das erst beim

Übertritt in den Darm das Entstehen freier Salicylsäure ermöglicht. Auch in der Gruppe der dem Phenacetin nahestehenden Verbindungen hat es sich gezeigt, daß nur diejenigen Derivate eine Wirkung äußern, welche eine Spaltung erfahren.

Regelmäßig erfahren in die Hydroxylgruppe eingetretene Acetyl- und Benzoylreste im Organismus eine Abspaltung.

Allein durchaus nicht in allen Fällen gelingt es, zu übersehen, warum innerhalb einer bestimmten Gruppe bei einigen Körpern die Wirkung eintritt, in anderen ausbleibt. Hier müssen wir uns mit der Feststellung der Tatsache als solcher begnügen.

In einzelnen Fällen ist infolge der spaltenden Wirkung des sauren Magensaftes eine unerwartete Allgemeinwirkung zur Beobachtung gekommen. Vor mehreren Jahren wurde auf Grund theoretischer Überlegungen ein Kondensationsprodukt von Acetophenon und p-Phenetidin unter dem Namen **„Malarin"** in den Handel gebracht; es sollte namentlich gegen Kopfschmerzen Anwendung finden. Es trat die Phenetidinwirkung in Form von Veränderung des Blutfarbstoffes mit größter Heftigkeit ein; als eigentliche Ursache konnte ich seinerzeit feststellen, daß bereits im Magen eine Spaltung in die Komponenten erfolgt, indem bereits $^1/_4$ Proz. Salzsäure ausreicht, um eine vollständige Spaltung in der Kälte herbeizuführen[1]). Ähnliches kam in anderen Fällen zur Beobachtung, worauf später einzugehen sein wird.

Ich habe vorhin erwähnt, daß Oxydationsprozesse im Organismus eine große Rolle spielen und sich auch in den Veränderungen der eingeführten Substanzen bemerkbar machen. Freilich sind diese Vorgänge durchaus nicht immer analog den Verhältnissen außerhalb des Organismus.

---

1) H. Hildebrandt, Münchn. med. Wochnschr. Nr. 1 (1905). — E. Erdmann, Pharmazeut. Ztg. 1898.

Leicht oxydierbare Körper, wie Harnsäure und Kreatinin, können den Organismus unverändert verlassen; Bernsteinsäure hingegen wird im Tierkörper völlig zu Kohlensäure und Wasser verbrannt, während sie sich nicht verändert, wenn man sie mit konzentrierter Salpetersäure erwärmt.

Ich erwähne diese Verhältnisse, weil sie auch bei Körpern komplizierterer Zusammensetzung berücksichtigt werden müssen, wenn man ihr verschiedenartiges Verhalten im Organismus verstehen will. Andererseits gewinnen wir so eine Vorstellung, wie Substanzen, die man von vornherein als indifferent zu betrachten geneigt sein könnte, doch eine giftige Wirkung äußern können. Es zeigt sich dies schon bei den Kohlenwasserstoffen der Benzolreihe, welche durch die Oxydationsvorgänge im Organismus hydroxyliert werden und zwar zu Mono- und Dioxyverbindungen. Das allbekannte Benzol ist der intakten Haut gegenüber indifferent, auf Schleimhäuten macht es freilich bereits eine gewisse Reizwirkung. Im Organismus erfährt es eine teilweise Oxydation zu Phenol. Die intensive Wirkung des reinen Phenols auf die intakte Haut und noch mehr auf die Schleimhäute ist allbekannt. Wir haben hier also den zweifellosen Einfluß der Hydroxylgruppe. Verdünnte Lösungen des Phenols sind als Antiseptikum in Gebrauch. Werden zwei Hydroxylgruppen in den Benzolkern eingeführt, so entstehen die Dioxybenzole, welche ebenfalls noch stark reizende Körper sind; hier aber macht sich bereits ein neues Moment geltend, nämlich die Art der Stellung der Hydroxylgruppen zueinander und zwar derart, daß das Resorcin, bei dem die Hydroxylgruppen in m-Stellung stehen, der am wenigsten wirksame Körper ist; am giftigsten ist die o-Verbindung, das Brenzkatechin. Ähnliches beobachtet man bei

den *Trioxybenzolen*; während das *Phloroglucin*

H
O
HO OH

wenig giftige und ätzende Eigenschaften besitzt, ist das *Pyrogallol* ein *ungemein giftiger* Körper; es wird hauptsächlich wegen seiner stark reduzierenden Eigenschaften in der Medizin angewandt. Um seine starke Wirkung abzuschwächen, hat man es dreifach acetyliert

OH
OH
OH

und das erhaltene Produkt als **„Lenigallol“** zur medizinischen Anwendung empfohlen. Dessen *geringere Giftigkeit* beruht darauf, daß eine *langsame Abspaltung der Acetylgruppen* im alkalischen Gewebe des Organismus erfolgt. Es sei hier bemerkt, daß die durch *Acetylierung* erhaltenen Produkte *in manchen Fällen* eine *stärkere Wirkung* zeigen als das Ausgangsprodukt, so bei einigen *Basen*, wenn die *Acetylgruppe* in das *Hydroxyl* eintritt, z. B. beim **„Heroin“** (Diacetylmorphin)[1]. Interessant ist ein Vergleich des *Pyrogallols* mit der *Gallussäure*, aus der man es durch Erhitzen im Autoklaven gewinnen kann, wobei CO_2 abgespalten wird. $C_6H_2(OH)_3COOH = CO_2 + C_6H_3(OH)_3$.

Wir sehen hier den *Einfluß* der *Carboxylgruppe*, der sich dahin äußert, daß die *Giftwirkung* gegenüber dem *Pyrogallol erheblich geringer* ist, wenn auch die *reduzierende* Wirkung *erhalten* geblieben ist. Den Einfluß der *Carboxylgruppe* kann man in deutlicher Weise bei den *einfachen Phenolen* beobachten; von den drei *Oxybenzoesäuren* ist die *Ortho*verbindung, die *Salicylsäure*, die *differenteste*; immerhin steht sie erheblich *hinter* dem *Phenol* selbst zurück; der Eintritt des *Carboxyls* in die *Ortho*-

1) E. *Harnack*, Münchn. med. Wochenschr. Nr. 27 S. 31 (1897).

stellung zum Hydroxyl hat somit den geringsten Einfluß. Der Eintritt in p-Stellung zum Hydroxyl bewirkt das Entstehen einer wenig differenten, aber auch wenig antiseptischen Substanz, der p-Oxybenzoesäure. Das Verhalten dieser beiden Oxybenzoesäuren im Organismus ist ein total verschiedenes; während Salicylsäure mit Glykokoll gepaart den Organismus verläßt, geht die p-Verbindung eine Paarung mit Glykuronsäure ein[1]).

Zu einer Erklärung der Verschiedenheit in ihrer Giftwirkung reichen diese Momente jedoch nicht aus. Eine Verstärkung der antiseptischen Kraft des Phenols hat man durch Einführung einer Alkylgruppe erreicht; von den entstehenden Kresolen ist das o-Kresol das schwächste Desinficiens; die Einführung der Methylgruppe ins Phenol hat also einen anderen Einfluß als die Einführung der Carboxylgruppe. Hinsichtlich der Giftigkeit der Kresole liegen neuere Versuche von K. Tollens[2]) vor, die folgendes Ergebnis hatten: Bei allen untersuchten Tierarten — Fröschen, Mäusen, Kaninchen, Katzen — zeigt sich, daß den drei isomeren Kresolen untereinander eine verschiedene Giftigkeit zukommt. Beim Warmblüter ist p-Kresol giftiger als Karbolsäure, o-Kresol mindestens ebenso giftig und nur m-Kresol etwas weniger giftig. Nur beim Frosche sind die Kresole weniger giftig als die Karbolsäure.

Ferner ist die Angabe[3]) gemacht worden, daß die per os eingeführten Kresole ihrer steigenden Giftigkeit nach im Körper verbrannt werden.

50—53	Proz.	für	m-Kresol
65—66,8	„	„	o-Kresol
73—76,5	„	„	p-Kresol.

1) H. Hildebrandt, Ztschr. f. physiolog. Chemie Bd. 43 (1904).
2) K. Tollens, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 52 (1905).
3) D. Jonescu, Biochem. Ztschr. I S. 399 ff. (1906).

Als Kombination eines Kresol und einer Oxy-benzoesäure stellen sich die Kresotinsäuren $C_6H_3\begin{cases}CH_3\\OH\\COOH\end{cases}$ dar, welche jedoch keine praktische Bedeutung erlangt haben, während das als **„Lysol“** bezeichnete Gemisch der Kresole häufig zu Vergiftungen benutzt wird. Bei Versuchen, die P. Ehrlich[1]) in Gemeinschaft mit H. Bechhold über Beziehung zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung ausführten, stellte sich folgendes heraus.

Die Einführung von Halogen (Cl, Br) in Phenol steigert die Desinfektionskraft entsprechend der Zahl der Halogenatome; ein Molekül Pentabromphenol hat die gleiche Wirkung auf Diphtheriebazillen wie 500 Moleküle Phenol. Die Einführung von Alkylgruppen in Halogenphenole steigert die Desinfektionswirkung analog wie bei ihrer Einführung in Phenole.

Die Verbindung zweier Phenole bezw. Halogenphenole direkt (Biphenole) oder durch Vermittelung einer CH_2-, CHOH-, $CHOCH_3$-, oder $CHOC_2H_5$-Gruppe steigert die Desinfektionskraft.

Die Verbindung zweier Phenole durch CO oder SO_2 vermindert die Desinfektionskraft.

Mit Einführung von Halogen in Phenol sinkt zunächst die Giftigkeit (Monobromphenol), steigt dann wieder an, erreicht bei Tribrom- und Trichlorphenol etwa die gleiche Höhe wie bei Phenol und erhöht sich stark im Tetra- und Pentahalogenphenol. Die Einführung von Halogen vermindert die Krampfwirkung des Phenols und Kresols und hebt sie bei den höheren Halogenverbindungen ganz auf. Die Einführung der CH_3-Gruppe kompensiert die Giftwirkung des Halogens.

---

1) Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 47 S. 173 (1906).

Dagegen hebt die Carboxylgruppe nicht die Giftwirkung auf; im Falle der halogen-substituierten Benzoesäuren habe ich[1]) s. Z. festgestellt, daß der Eintritt von Halogen in den Kern die Giftwirkung steigert; ferner erwiesen sich Mono- und Di-Bromsalicylsäure[2]) als erheblich giftiger gegenüber der Salicylsäure.

Von hohem Interesse ist die von Ehrlich u. Bechhold festgestellte Tatsache, daß die beiden sehr stark desinfizierend und dabei wenig giftigen Substanzen, nämlich Tetrabrom-o-Kresol und Hexabromdioxydiphenylcarbinol im Serum versagen, obgleich sie es nicht fällen, womit sich das Mißlingen einer inneren Desinfektion erklärt.

Eine besondere Bedeutung kommt der Amidogruppe zu, wenn sie in den Benzolkern eintritt. Es entsteht aus dem Benzol das äußerst giftige Anilin, aus dem Toluol die drei sehr giftigen Toluidine; die Eigenart der Wirkung dieser Körper besteht in einer schädlichen Wirkung auf den Blutfarbstoff, der in Met-Haemoglobin verwandelt wird. Das o-Toluidin ist der am intensivsten wirkende Körper. Gleichwohl kommt einigen Derivaten dieser Körperklasse eine praktische Bedeutung als Fiebermittel zu. Es sind das zunächst Derivate des Anilins, welche dadurch erhalten werden, daß man einen Wasserstoff der Amidogruppe durch einen Säurerest ersetzt. Das durch Einführung der Essigsäure entstehende **Acetanilid**[3]) ($C_6H_5.NH.CH_3CO$) wurde durch einen Zufall in seiner therapeutischen Bedeutung erkannt; es ist weniger giftig als das Anilin, weil letzteres nur sehr langsam daraus abgespalten wird, die Anilinwirkung demnach sich

1) H. Hildebrandt, Hofmeisters Beitr. Bd. III S. 365 ff. (1902).

2) H. Hildebrandt, Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 43 S. 278 (1904).

3) Handelsname **Antifebrin.**

auf längere Zeit verteilt. Für diese Auffassung spricht der Umstand, daß die entsprechende Verbindung aus Ameisensäure (**Formanilid** $C_6H_5NH.HCO$) giftiger ist und schneller gespalten wird, während diejenigen Derivate, welche Reste von Säuren mit längerer Kette enthalten, wie Propionsäure, Buttersäure usw. weniger giftig sind und auch schwerer gespalten werden. Zur letzteren Klasse gehören auch die Anilide mit aromatischen Säureresten wie Benzanilid

$C_6H_5NH.C_6H_5CO$

und Salicylsäureanilid $C_6H_5NH.C_6H_4OH.CO$. Einen noch besseren Einblick in das Wesen dieser Vorgänge erhält man aber, wenn man sich an eine Beobachtung erinnert, welche A. W. Hofmann[1]) bei Gelegenheit seiner Untersuchungen über das Verhalten der Monamine zu Oxydationsmitteln s. Z. gemacht hat. Er stellte fest, daß während bei Anilin und p-Toluidin durch Kaliumpermanganat der Wasserstoff der Amidgruppe oxydiert wird, die acetylierten Derivate des Xylidins und p-Toluidins eine Oxydation der CH_3-Gruppe zu Carboxyl erfahren.

Die Acetylgruppe erhöht also die Stabilität dieser Verbindungen auch unter dem Einfluß oxydierender Agentien. Hiernach kann man sich ohne weiteres vorstellen, daß bei der Passage des Acetanilids durch den Tierkörper eine Oxydation am Benzolringe erfolgt, während die Acetylgruppe vorläufig noch intakt bleibt. Es würde dann das Auftreten von Acetylamidophenol und von Amidophenol nach Darreichung von Acetanilid zu erwarten sein. Diese Körper sind in der Tat nachgewiesen.

Allerdings findet auch eine teilweise Oxydation der Acetylgruppe zu COOH statt, so daß Oxyphenylcarbamin-

---

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 9 S. 1299 (1876).

säure entsteht, deren Anhydrid Carbonylamidophenol (Orthooxycarbonil) aus dem Harne isoliert wurde [1]). Dieses Orthooxycarbonil wird im Organismus noch weiter hydroxyliert und hauptsächlich als Ätherschwefelsäure

$$C_6H_3 \begin{array}{l} <{NH \atop O}>CO \\ \diagdown O-SO_3H \end{array}$$

ausgeschieden [2]).

Diese Verbindung sowohl wie die entsprechende Carbonsäure, Orthooxycarbanilcarbonsäure $C_6H_3 \begin{array}{l} <{NH \atop O}>CO \\ \diagdown COOH \end{array}$ waren indifferent, während Orthooxycarbonil selbst ein noch differenter Körper ist [3]).

Zur Bildung dieses Körpers kommt es aber im Organismus nach Darreichung von Acetanilid nicht; dagegen sind Amidophenol sowohl wie Acetylamidophenol weniger giftig als Anilin; so würde sich die verhältnismäßig geringe Schädlichkeit des Acetanilids erklären. Das Verhalten des Amidophenols wiederum zeigt, daß eine Hydroxylgruppe und eine Amidogruppe am selben Kerne in ihrer spezifischen Wirkung sich gegenseitig beeinflussen, da es auch weniger different ist als Phenol selbst. Auf dieser Tatsache beruht die Synthese verschiedenartiger p-Aminophenolderivate, in welcher Gruppe wohl das Phenacetin die größte Bedeutung erlangt hat. Phenacetin ist dasjenige Derivat, in dem die Hydroxylgruppe des Acetylamidophenols mit Äthyl besetzt ist, während die entsprechende Methylverbindung als **Methacetin** vorübergehend empfohlen wurde, da ihre Wirkung weniger günstig war als die des Phenacetins. Wir sehen hier

---

1) Jaffé u. Hilbert, Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. XII (1888). — Mörner, Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. XIII (1889).

2) Nencki u. Gressly, Wiener Akademieber. Bd. XCIX (1890).

3) Nencki u. Boutmy, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. XXX (1892).

zum ersten Male einen Unterschied in der Hinsicht auftreten, ob es sich um Methyl- oder Äthylgruppen handelt; es ist das ein Moment, welches in der Gruppe der Hypnotica eine besondere Rolle spielt. Das dem Phenacetin zu Grunde liegende Produkt mit erhaltener Amidogruppe hat man als Phenetidin bezeichnet, während die Methylverbindung das Anisidin ist. Das freie Phenetidin ist viel differenter als das acetylierte, ebenso wie das freie Amidophenol das acetylierte an Giftigkeit übertrifft.

$$O.C_2H_5-C_6H_4-NH.CO.CH_3$$

Ebenso wie beim Anilin hat man auch im Falle des Phenetidins an Stelle des Essigsäurerestes eine große Anzahl anderer Säurereste eingeführt; nur wenige dieser Kondensationsprodukte haben sich das Bürgerrecht in der Pharmakotherapie erworben. Am bekanntesten ist das **Lactophenin** oder Lactyl-p-Phenetidid, das jedoch $C_6H_4<^{OC_2H_5}_{NH(CH_3CHOHCO)}$ keinerlei Vorteile vor dem Phenacetin besitzt. Das entsprechende Kondensationsprodukt mit Zitronensäure erschien unter dem Namen **Apolysin** im Handel; dieses hat entschieden Nachteile gegenüber dem Phenacetin, da bereits im sauren Magensafte eine Spaltung in die Komponenten erfolgt[1]). Eine Spaltung in den alkalischen Gewebssäften tritt dagegen nicht ein. Als ein Rückschritt ist die Einführung des **Citrophens,** des zitronensauren p-Phenetidins zu bezeichnen, da es keine andere Wirkung haben kann als das salzsaure Phenetidin.

$$\begin{array}{lll} CH_2COOH & CH.COOH & CH_2COOH.C_6H_4<^{OC_2H_5}_{NH_2} \\ | & \| & | \\ COHCOOH = H_2O + & C.COOH & COH.COOH \\ | & | & | \\ CH_2COOH & CH_2.COOH & CH_2COOH \\ \text{Zitronensäure} & \text{Akonitsäure} & \text{Citrophen.} \end{array}$$

1) H. Hildebrandt, Centralbl. f. inn. Med. Nr. 45 (1895).

Bei der Kondensation von Zitronensäure mit Phenetidin kommt es zu einer Wasserabspaltung aus der Zitronensäure, die dadurch in Akonitsäure[1]) übergeht. An dem Falle des Apolysins sieht man, wie die Anwesenheit der beiden freien Carboxylgruppen im Zitronensäurereste das Eintreten der Wirkung hindert, offenbar dadurch, daß eine Spaltung in den alkalischen Säften nicht erfolgt. Wir sehen somit hier den analogen Einfluß der Carboxylgruppe, wie wir ihn bereits in den oben erwähnten einfachen Fällen beobachteten. Den gleichen Einfluß einer Carboxylgruppe sehen wir noch bei einem anderen Phenetidinderivate, der Phenacetincarbonsäure: $C_6H_3\left\langle\begin{array}{l} COOH \\ O.C_2H_5 \\ NH.CO.CH_3 \end{array}\right.$ wo die Carboxylgruppe am Benzolkern selbst haftet. Den gleichen Effekt hatte die Herstellung einer Sulfosäure: $C_6H_3\left\langle\begin{array}{l} SO_3H \\ OC_2H_5 \\ NH.CO.CH_3 \end{array}\right.$

Die hier erwähnten Verbindungen waren in der Absicht dargestellt worden, wasserlösliche Mittel zu haben, deren Bedürfnis ja nicht zu bestreiten ist; jedoch hat sich bisher nur in einem Falle der erhaltene Körper als wirksam erwiesen, nämlich als man in den Acetylrest des Phenacetins eine Amidogruppe einführte, wodurch das Phenocoll $C_6H_4\left\langle\begin{array}{l} OC_2H_5 \\ NH.COCH_2NH_2 \end{array}\right.$, das Phenetidid des Glycocolls, entsteht, dessen Hydrochlorid wasserlöslich ist.

Die entgiftende Wirkung der Carboxylgruppe und der Sulfosäuregruppe macht sich auch beim Anilin selbst bemerkbar. Die entstehenden Amidobenzoesäuren und Sulfanilsäuren sind

1) Anselmino, Ber. pharmaceut. Ges. H. 5 (1903).

wenig differente Substanzen; die p-Verbindungen sind noch harmloser als die o-Verbindungen. Ersetzt man aber die Wasserstoffe der Amidogruppe durch Methyl, so steigt die Giftigkeit erheblich. Das analoge Verhalten zeigt sich bei den Toluidinen, indem das Dimethyl-o-Toluidin[1]) ein ungemein starkes Blutgift ist. Man sollte glauben, daß auch beim Anilin selbst der Ersatz der Wasserstoffe der Amidogruppe durch Methyl die Wirkung steigern müsse; dies ist jedoch nicht der Fall.

Wie Jolyet und Cahours[2]) feststellten, ist die Wirkung des Methylanilins auf den Frosch eine ganz andere als die des Anilins, welche in Erregung des cerebrospinalen Systems und in Hervorbringung klonischer Krämpfe besteht; durch die Einführung einer Methylgruppe wird das Bild einer allmählich fortschreitenden Lähmung hervorgerufen. Es bedarf offenbar noch eines zweiten am Benzolring befindlichen Atomkomplexes, um die erwähnte Verstärkung der Giftigkeit hervorzubringen. Es scheint dies auch der Grund zu sein, daß beim Rosanilin, Triamidodiphenyltolylcarbinol

$$(H_2N . H_4C_2)_2 = C(OH) — C_6H_3(CH_3)(NH_2)$$

mit Einführung von Alkylen die ätzenden Eigenschaften zunehmen, wie eine Reihe von Arbeiten ophthalmologischer Seite[3]) zeigten. P. Ehrlich[4]) fand dann in Gemeinschaft mit E. Franke, daß die Derivate des Rosanilins, in denen die Amidogruppen durch Alkyle substituiert sind, toxischer wirken als das Fuchsin. — Hier sind auch entsprechende Derivate des Pyrazolons zu erwähnen.

---

1) H. Hildebrandt, Beitr. z. chem. Pathol. Bd. 9 S. 472 (1907).

2) Compt. rend. 66 p. 1181 (1868).

3) Graeflin, Vogt, Ztschr. f. Augenheilkunde Bd. 10, 13, 15 (1903, 1905, 1906).

4) Berliner klin. Wochenschr. 9—12 (1907).

Am bekanntesten ist das **„Antipyrin“** genannte Dimethylphenylpyrazolon. Bezüglich der Theorie seiner Wirkung wissen wir, daß die CH_3-Gruppe am Stickstoff zur Wirkung absolut notwendig ist.

$H_5C_6.N$

$H_3CN \quad CO$

$CH_3.C = CH$

Das Phenylmethylpyrazolon besitzt keine Wirkung. Eine zweite reaktionsfähige Gruppe ist die CH-Gruppe. An ihr findet bei der Passage durch den Tierkörper eine Oxydation mit Anlagerung von Glykuronsäure statt; wenn man 2 Mol. Antipyrin, Formaldehyd und Salzsäure zusammenbringt, so entsteht durch Kondensation Diantipyrinmethan, indem an jener Stelle der Eingriff des Formaldehyd erfolgt. Nun hat man über das Nitrosoantipyrin (erhalten mit salpetriger Säure) das Amidoantipyrin erhalten (durch Reduktion) und dieses zweifach methyliert. Das so erhaltene Dimethylamidoantipyrin ist unter dem Namen **Pyramidon** im Gebrauch; es wirkt stärker als Antipyrin. Nach dem vorher gesagten ist es die Dimethylamidogruppe im Verein mit der Methylgruppe am N, welche die Verstärkung der Wirkung bedingt.

Bei der Passage durch den Tierkörper werden gerade diese am N stehenden Methylgruppen abgespalten. Es tritt auf Antipyryl-Harnstoff und Rubazonsäure:

NC_6H_5

$H_3C.N \quad CO$

$H_3C.C = C.NH.CO.NH_2$

$H_3C_6.N \qquad N.C_6H_5$

$N \quad CO \qquad OC \quad N$

$H_3C.C - CH.N = C - C.CH_3$

Die mit C verbundene Methylgruppe bleibt intakt.

Eingehende Untersuchungen über Isomere des Antipyrins bezw. ihm analog gebaute Verbindungen hat unlängst R. Kobert[1]) mitgeteilt; es handelt sich um neue, von Michaelis dargestellte Verbindungen, dessen Strukturformeln zugefügt sind. Hiernach ist das Antipyrin das innere Salz einer Ammoniumbase, bei welcher das O-Atom an das C des fünften Gliedes gebunden ist.

```
          N.C6H5                      N.C6H5
H3C.N  /    \  CO           H3C.N  /    \  C
     |        |                  ||  \  /  ||
     |        |                  ||   O    ||
H3C.C ======= CH            H3C.C -------- CH
```

1-Phenyl-2, 3-Dimethyl-5-Pyrazolon (5-Antipyrin).

```
          N.C6H5                      N.C6H5
H3C.N  /    \  C.CH3        H3C.N  /    \  C.CH3
     |        ||                 || \    ||
     |        ||                 ||  >O  ||
   OC ======= CH                  C /----- CH
```

3-Antipyrin nach Michaelis.

```
          N.CH3                       N.CH3
H3C.N  /    \  CO           H3C.N  /    \  C
     |        |                  ||  \  /  ||
     |        |                  ||   O    ||
H5C6C ======= CH            H5C6C -------- CH
```

Isoantipyrin nach Michaelis.

```
          N.C6H5                      N.C6H5
H3C.N  /    \  CO           H3C.N  /    \  C
     |        |                  ||  \  /  ||
     |        |                  ||   O    ||
H3C.C ------- CN(CH3)2      H3C.C -------- CN(CH3)2
```

Dimethylamido-5-Antipyrin (Pyramidon).

---

1) Ztschr. f. klin. Med. Bd. 62 (1907).

$N.C_6H_5$ — $H_3C.N$ — CS — $H_3C.C$ — CH

$N.C_6H_5$ — $H_3C.N$ — C — S — $H_3C.C$ — CH

5-Thiopyrin.

$C_6H_4.NH_2$ — N — $H_3C.N$ — C — O — $H_3C.C$ — CH

1-Amidoantipyrin.

$N.C_6H_5$ — $H_3C.N$ — C — O — $H_3C.C$ — $C(C_3H_5)$

4-Allylantipyrin.

Das 3-Antipyrin übertrifft an Kalt- und Warmblütern das gewöhnliche Antipyrin entschieden an Giftigkeit; die Verschiebung der CO-Gruppe aus der 5-Stellung in die 3-Stellung ist hier also mit einer beträchtlichen Verstärkung der Wirkung verbunden. Hingegen steht das Isoantipyrin an Giftigkeit hinter dem 3-Antipyrin sehr zurück, gleicht in dieser Hinsicht dem Antipyrin.

4-Amidoantipyrin wirkt sicher weniger giftig als Antipyrin.

Wie schon oben bemerkt wurde, ist Pyramidon (Dimethylamido-5-Antipyrin) stärker wirksam als 5-Antipyrin; dagegen ist das 3-Pyramidon viel weniger giftig als das gewöhnliche Pyramidon, während 3-Antipyrin giftiger ist als 5-Antipyrin. Da sogar 3-Pyramidon weniger giftig ist als 3-Antipyrin, so ist zu schließen, daß der Eintritt der Dimethylamido-Gruppe beim 3-Antipyrin abschwächend wirkt, während er beim 5-Antipyrin verstärkend wirkt. Dieser Unterschied ist zweifellos bedingt durch die Strukturverschiedenheit der Moleküle. Es spielt dabei zweifellos die Lage der Doppelbindung bezw. der Brückenbindung eine Rolle.

Auch beim Isoantipyrin führt die Dimethylamido-Gruppe eine Abschwächung der Wirkung herbei; hier wäre an einen Einfluß seitens des zwischen der C-Dimethylamido-Gruppe und N-Methylgruppe am Pyrazolonring befindlichen Phenolrestes zu denken.

1-Orthoamidoantipyrin erwies sich ebenso wie 4-Amidoantipyrin als viel ungiftiger wie Antipyrin; die Einführung der Amidogruppe in das Antipyrin wirkt also in gleicher Weise, ob nun das NH_2 in den Pyrazolonring selbst oder in den Phenol-Seitenring eintritt.

4-Allylantipyrin erwies sich als relativ giftig; schon in einer Dosis von weniger als 0,3 g pro kg Tier führte es unter Krämpfen und Albuminurie den Tod herbei.

Dritter Abschnitt.

Bedeutung von Atomgruppen bei Abkömmlingen des Anilins.

Wohl auf keinem Gebiete ist in den letzten Jahrzehnten mit gleicher Intensität gearbeitet worden, wie auf dem der Anilinabkömmlinge. Es hatte dies seinen Grund in der von Cahn und Hepp[1]) gemachten Beobachtung, daß Anilin und Acetanilid antipyretische und antineuralgische Eigenschaften besitzen. In Gebrauch war damals im wesentlichen das verhältnismäßig teuere — weil unter Patentschutz stehend — Antipyrin; und so begrüßte man im Acetanilid ein billiges Ersatzmittel. Bald aber entstand im Phenacetin ein Konkurrenzprodukt,

---

1) Centralbl. f. klin. Med. Nr. 33 (1886).

dem wegen seiner geringeren Giftigkeit erhebliche Vorzüge zugeschrieben wurden. Das Darstellungsverfahren war bereits bekannt gegeben, als die Entdeckung seines arzneilichen Wertes erfolgte; daher konnte ein Patent zur Herstellung nicht erteilt werden. Mit um so größerer Energie ging man nun heran, ein Ersatzmittel zu finden, das womöglich eine noch bessere Wirkung haben sollte und dessen Darstellungsverfahren patentfähig war. Besonders waren es die Fabrikanten des Phenacetins, welche in dieser Richtung besonders interessiert waren. Man ließ sich möglichst viel Darstellungsverfahren patentieren und zwar in doppelter Erwägung.

Für den Fall, daß eine dem Phenacetin überlegene Wirkung resultierte, beabsichtigte man die merkantile Ausbeutung aufzunehmen; trat hingegen kein Vorteil vor dem bereits eingeführten Phenacetin zutage, so hielt man gleichwohl die Patente aufrecht, um zu verhüten, daß die Konkurrenz sich der Sache bemächtige. Ein in wissenschaftlicher Hinsicht nicht hoch genug zu veranschlagender Erfolg dieser Bestrebungen liegt darin, daß wir wohl auf keinem Gebiete ein so gründlich durchforschtes Material vorfinden als hier, wo es sich um die verschiedenartigsten Derivate des Anilin handelt. Ein großer Teil dieser Körper ist auch am Menschen auf seinen antipyretischen und antineuralgischen Effekt untersucht worden und haben sich gerade hier die feineren Verschiedenheiten in der Wirkung, vor allem auch die sogen. „Nebenwirkungen“ feststellen lassen, die so häufig bei Versuchen am gesunden Tiere „übersehen“ werden bezw. weniger deutlich zum Ausdruck kommen. Immerhin hat auch der Versuch am Tier viel zur Erkenntnis des pharmakologischen Verhaltens beigetragen und zwar in zweifacher Hinsicht. Einmal die Art und Intensität der physiologischen Wirkung und zweitens die Veränderungen der eingeführten Substanzen im Stoffwechsel sind es, über

die wir auf diesem Wege unterrichtet werden. Es hat sich als gesetzmäßig folgendes herausgestellt: Die stark wirksamen Derivate des Anilin erfahren im Organismus eine vollständige Spaltung; die wenig wirksamen eine geringere Zerlegung; einzelne dieser Substanzen erfahren im Organismus überhaupt keine Spaltung, wirken infolge dessen auch nicht am kranken Menschen und es gelingt, aus dem Harne das eingeführte Produkt unverändert wiederzugewinnen, falls überhaupt eine Resorption stattfand. Wir kennen Derivate des Anilins bezw. Phenetidins, welche außerhalb des Organismus leichter mittels Säuren sich spalten lassen; andere, die leichter mit Alkali sich spalten lassen [1].

Was nun die Stoffwechselprodukte im Organismus anlangt, so entstehen in allen Fällen der Spaltung Derivate des Amidophenols, bei Einfuhr von Phenetidin-Derivaten daneben auch freies Phenetidin. Freies Amidophenol wird daran erkannt, daß seine salzsaure Lösung mit Karbolsäure und Chlorkalklösung versetzt eine Rotfärbung zeigt, welche auf Zusatz von Ammoniak in Blau übergeht. Zum Nachweis des Phenetidin versetzt man den Harn mit Salzsäure und Natriumnitrit und dann mit einer alkalischen Lösung von α-Naphtol; es tritt dann bei alkalischer Reaktion Rotfärbung auf, die durch Ansäuern in Violett übergeht. Mittels dieser Methoden kann man auch die unverändert mit dem Harne ausgeschiedene Substanz nachweisen, wenn man vorher den Harn direkt mit starker Mineralsäure oder Alkali gekocht hat. Die Beobachtung, daß Anilin im Organismus zu Amidophenol oxydiert wird, und zwar zur p-Verbindung, rührt von Schmiedeberg [2] her; neuerdings ist die Beobachtung gemacht worden, daß auch Chinolin [3] an der entsprechenden Stelle — der

1) H. Hildebrandt, Centralbl. f. innere Med. Nr. 2 (1895).

2) Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 8 (1878).

3) Fühner, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 55 (1906).

γ-Stellung zum Stickstoff — die gleiche Oxydation erfährt. Durch Paarung mit Schwefelsäure bezw. Glukuronsäuren entstehen lösliche Körper, die im Harne ausgeschieden werden. Acetanilid erscheint im Harne als p-Acetylaminophenol[1]), als p-Aminophenol und als o-Oxykarbanil

$C_6H_4<\genfrac{}{}{0pt}{}{N}{O}>C.OH$, ein Körper, der aus Phenolkarbaminsäure

$C_6H_4<\genfrac{}{}{0pt}{}{NH.COOH}{OH}$ durch Wasseraustritt entsteht. Es geht hieraus hervor, daß bei der Passage des Acetanilids durch den Tierkörper wenigstens teilweise eine primäre Oxydation des Benzolringes erfolgt. Mit dieser Eigenschaft des Acetanilids ist dessen antineuralgische und antipyretische Wirksamkeit innig verknüpft; denn, führt man eine Substanz ein, welche in p-Stellung zur Amidogruppe eine Acetylgruppe trägt, so geht bei unverminderter Giftigkeit der therapeutische Effekt verloren; das Acetyl-p-aminoacetophenon $C_6H_4<\genfrac{}{}{0pt}{}{COCH_3}{NH.COCH_3}$ kann kein freies Amidophenol bilden. Ein ähnliches Verhalten zeigt das von D. Vorländer dargestellte Acet-p-amidobiphenyl $CH_3CO.NH.C_6H_4.C_6H_5$; es besaß auch nicht die Toxicität des Acetanilids, selbst als ich einem mittelgroßen Kaninchen 2 g innerlich gab. Irgend welche akute Wirkung trat nicht ein. Im Harn erschien kein Amidophenol, da offenbar die Phenylgruppe nicht abgespalten wird.

1. Direkte Anilinderivate.

Die oben angeführten Umstände sind es, welche die beträchtliche Abnahme der giftigen Eigenschaften des

1) Jaffé und Hilbert, Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 12 S. 295 (1888).

Anilins durch Einführung des Acetyls ($COCH_3$) bedingen; freilich ist dabei noch ein weiteres Moment zu berücksichtigen, nämlich daß es sich dabei um einen schwerer löslichen Körper handelt, welcher deshalb langsamer in die Blutbahn gelangt, allmählich gespalten wird und die wirksame Componente nicht auf einmal liefert. Dies gilt in gleicher Weise für alle durch Einführung von Säureradikalen hergestellten Anilinderivate. Bei der Untersuchung dieser ergaben sich nun verschiedene Resultate und zwar je nach Art des eingeführten Säurerestes. Schon bei Einführung des Formyls (COH), des Radikals der Ameisensäure, nehmen die giftigen Eigenschaften des Anilins ab, wenn auch nicht in dem Grade wie bei Einführung des Acetyls, um bei Einführung von Säureresten mit längerer Kette so zurückzutreten, daß ein physiologischer und therapeutischer Effekt nicht mehr in die Erscheinung tritt, es gilt dies z. B. für das Anilid der Valeriansäure: $C_6H_5NH.CO.CH_2.C_3H_7$, welches im Organismus nur wenig gespalten wird. Über das Verhalten des Anilids der Stearinsäure liegen keine genügend exakten Untersuchungen vor; es wurde ursprünglich bei der Fabrikation von Kerzen als Zusatz benutzt; doch ergab sich, daß die Kerzen nicht die nötige Steifigkeit erhielten. Als Zusatz zur Vaseline sollte es eine bessere Salbengrundlage **(Fetron)** [1]) hervorbringen, der sogar nachgerühmt wurde, daß andere in ihr gelöste Substanzen besser resorbiert würden.

Wird im Acetanilid ein Wasserstoff der Methylgruppe durch Carboxyl ersetzt, so entsteht ein gänzlich indifferenter Körper, die Malonanilsäure, man erhielt sie durch Einwirkung von Malonsäure auf Anilin: $C_6H_5NH.CO.CH_2.COOH$. Die Substanz erscheint unverändert im Harn [2]).

---

1) Liebreich, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 12 (1904).
2) Nencki u. Boutmy, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 30 (1892).

Auch wenn der Essigsäurerest dadurch verlängert wird, daß ein weiteres Acetyl in die Methylgruppe eingeführt wird, tritt eine Verminderung der Wirksamkeit ein; das Acetessigsäureanilid hat nach den Untersuchungen von W. Eckhardt[1]) im Vergleich zum Acetanilid beträchtlich an antipyretischer Wirksamkeit verloren. Dagegen ruft Einführung eines Hydroxyls in die Methylgruppe des Acetanilids keine wesentliche Verminderung der antipyretischen Wirksamkeit hervor[2]); dieses Oxyacetanilid $C_6H_5.NH.COCH_2(OH)$ wurde von Doebner dargestellt durch Erhitzen von Glycolsäure oder Glycolid und Anilin bei 130°; es löst sich in 30 Teilen Wasser (15°), daher auch „lösliches Antifebrin" genannt. Die Einführung einer Sulfogruppe in die Acetylgruppe des Acetanilids ergab das Sulfoacetanilid, welches entsprechend dem Acetanilid, wenn auch erheblich schwächer wirkte, ohne sonstige Vorteile. Die Einführung der Sulfogruppe in den Kern hingegen bedingt die Entstehung der Acetanilidsulfosäure (**„Cosaprin"**), welcher eine nur geringe Wirksamkeit zukommt. Führt man beim Formanilid und Acetanilid Carboxyl-haltige Gruppen der Fettreihe in die Imidgruppe ein, so erhält man antipyretisch vollständig unwirksame Körper, wie Formanilidoessigsäure und Acetanilidoessigsäure, die unzersetzt den Organismus passieren.

Wird Acetanilid am Stickstoff methyliert, so entsteht der als **„Exalgin"** bezeichnete Körper, welcher weniger antipyretisch wirkt und in größeren Dosen schädliche Nebenwirkungen zeigt. Aethylacetanilid ist sogar giftiger als Acetanilid (Cahn & Hepp). Das durch Einwirkung von Chlorameisensäureäthyläther auf Anilin

1) W. Eckhardt, In.-Diss. Halle a. S. 1903.

2) Nach Verabreichung von Acetessiganilid und noch stärker vom löslichen Antifebrin wurde eine blaugraue Verfärbung der Schleimhäute beobachtet.

gewonnene Phenylurethan $C_6H_5NHCOOC_2H_5$ auch **„Eupheurin"** genannt, ist in seiner Wirkung dem Acetanilid ähnlich; wenn man hier am Stickstoff methyliert, so erhält man einen fast indifferenten Körper. Einführung eines höheren Alkyls in die Amidogruppe des Anilins scheint an sich die Wirkung stark herabzusetzen; so erwies sich das Benzylanilin als fast wirkungslos; es ist dies allerdings ein aromatisches Alkyl, was keinen allgemeinen Schluß zuläßt hinsichtlich des Einflusses anderer Alkyle. Einführung eines aromatischen Säureradikals in die Amidogruppe des Anilins schwächt die antipyretischen Eigenschaften beträchtlich. So sind Benzanilid, Salicylanilid, Chinanilid nur wenig wirksam und erfahren kaum eine Spaltung.

Führt man Chlor in die Acetylgruppe des Acetanilids ein, so erhält man stark reizende und giftige Körper.

Ein völlig unwirksamer Körper ist das Thioacetanilid: $S<\begin{matrix} C_6H_4NH(CH_3CO) \\ C_6H_4NH(CH_3CO) \end{matrix}$, in welchem zwei Moleküle Acetanilid mittels S verbunden sind. Es ist hier die p-Stellung zur Amidogruppe, welche wir aus dem physiologisch-chemischen Verhalten des Acetanilids als die reaktionsfähige kennen gelernt haben, festgelegt; damit geht auch die physiologische Wirkung verloren. (Vgl. Tab. 1.)

2. Amidophenolderivate.

Da sich gezeigt hat, daß bei der Einführung wirksamer Anilinderivate im Organismus Amidophenol gebildet wird und auch Phenacetin zum Teile diesen Körper im Organismus liefert, so lag es nahe, Amidophenol selbst und Derivate dieses in pharmakologischer Hinsicht zu untersuchen. Das freie p-Amidophenol zeigt auch am Menschen eine zu schroffe Wirkung und giftige Nebenwirkungen. Diese verliert es in geringem Grade, wenn

Tabelle 1.

1. $C_6H_5.NH_2$	Anilin	Blutgift
2. $C_6H_5.NH.COH$	Formanilid	Gift. Eigenschaften
3. $C_6H_5.NH.COCH_3$	Acetanilid	Antipyreticum und Antineuralgicum
4. $C_6H_4<^{COCH_3}_{NH.COCH_3}$	Acetyl-p-amino-acetophenon	Nicht fieberwidrig
5. $C_6H_5.NH.CO.C_4H_9$	Valeriansäureanilid	Wenig gespalten
6. $C_6H_5.NH.CO.CH_2.COCH_3$	Acetessigsäureanilid	Verminderung der Wirkung
7. $C_6H_5.NH.COCH_2(OH)$	Oxyacetanilid Glycolsäureanilid	Wirkung nicht geringer als beim Acetanilid
8. $C_6H_5.NH.CO.CH_2SO_3$	Sulfoacetanilid	Entsprechend dem Acetanilid wirksam, nur schwäch.
9. $C_6H_4<^{SO_3Na}_{NH.COCH_3}$	Acetanilidsulfosaur. Na „Cosaprin"	Geringe Wirkung
10. $C_6H_5N<^{CH_2COOH}_{COH}$	Formanilidoessigsäure	Unzersetzt und wirkungslos den Organismus passierend
11. $C_6H_5N<^{CH_2COOH}_{COCH_3}$	Acetanilidoessigsäure	
12. $C_6H_5NH.CO.CH_2.COOH$	Malonanilsäure	
13. $C_6H_5N<^{CH_3}_{COCH_3}$	Methylacetanilid „Exalgin"	Weniger wirksam als Acetanilid
14. $C_6H_5N<^{C_2H_5}_{COCH_3}$	Aethylacetanilid	Stärker giftig
15. $C_6H_5NH.COOC_2H_5$	Phenylurethan „Euphorin"	Wirkt wie Acetanilid
16. $C_6H_5N<^{CH_3}_{COOC_2H_5}$	Methyleuphorin	Fast indifferent
17. $C_6H_5NH.CH_2.C_6H_5$	Benzylanilin	Fast wirkungslos
18. $C_6H_5.NH.COC_6H_5$	Benzanilid	Geringe Wirkung
19. $C_6H_5.NH.{}^{OC}_{HO}>C_6H_4$	Salicylanilid	
20. $C_6H_5NH.[COC_6H_7(OH)_4]$	Chinanilid	
21. $C_6H_5NH.COCHCl_2$	Dichloracetanilid	Eminent giftig, stark reizend
22. $S<^{C_6H_4NH(CH_3CO)}_{C_6H_4NH(CH_3CO)}$	Thioacetanilid	Völlig unwirksam

aliphatische Säureradikale eingeführt werden. Wenn nur ein Wasserstoff am Stickstoff ersetzt wird, so ist die Verminderung der giftigen Nebenwirkungen äußerst gering. So zeigen die Acetyl-, Propionyl-, Butyrylderivate noch heftige Giftwirkung. „Merklicher ist die Abnahme der Giftigkeit schon, wenn auch der Wasserstoff des Hydroxyls noch durch dieselbe Gruppe ersetzt wird" Eckhardt (l. c.). Das so entstehende Diacetyl-p-Amidophenol $C_6H_4<{OCOCH_3 \atop NH.COCH_3}$ zeigt aber noch erhebliche Giftigkeit. Andererseits erwies sich der durch Einführung von Benzyl ins Hydroxyl entstehende Acetylamidophenolbenzyläther[1]) als unwirksam. Das Acetaminophenolbenzoat $C_6H_4<{OCOC_6H_5 \atop NHCOCH_3}$ hatte nach den Versuchen von Hinsberg u. Treupel[2]) ebenfalls eine geringe Wirkung. Es bedarf offenbar erst einer Abspaltung der am Hydroxyl befindlichen Atomkomplexe. Führt man ins Hydroxyl Carboxyl-haltige Gruppen der Fettreihe ein, so entstehen unwirksame Verbindungen, wie Acetamidophenoxylessigsäure $C_6H_4<{OCH_2COOH \atop NH.COCH_3}$, Acetamidophenoxylessigsäureester, welche bei der Passage durch den Tierkörper wahrscheinlich nur eine Abspaltung der Acetyl- bezw. Formylgruppe am Stickstoff erfahren.

Es zeigt sich hier also der hindernde Einfluß der Carboxylgruppe, auch wenn sie einem in die Hydroxylgruppe eingetretenen Atomkomplexe zugehört. Es kann nicht auffällig sein, daß direkter Eintritt der COOH-Gruppe in den Benzolkern hier analog wirkt, wie wir es bereits im Falle der Amidobenzoesäuren sahen. In der Tat hat sich bereits früher herausgestellt, daß die

1) Köhler, In.-Diss. Halle a. S. 1898.
2) Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 33 (1894).

β-Acetylaminosalicylsäure $C_6H_3{<}\begin{matrix}OH\\COOH\\NHCOCH_3\end{matrix}$ kaum eine merkliche Wirkung zeigt.

Anders liegt die Sache, wenn aromatische Carbonsäuren unter Reaktion ihrer Carbonylgruppe in das Phenolhydroxyl eintreten. Es scheint hier darauf anzukommen, ob der Estersäurerest ein freies Hydroxyl enthält oder nicht. Acetamidophenolzimtsäureester:

$$C_6H_4{<}\begin{matrix}O(C_6H_5.CH=CHCO)\\NH.CH_3CO\end{matrix}$$

erfährt im Organismus lediglich eine Abspaltung der Acetylgruppe am Stickstoff; freies Amidophenol läßt sich nicht nachweisen. Ein anderes Verhalten zeigt der entsprechende Salicylsäureester, das **Salophen:** $C_6H_4{<}\begin{matrix}O(C_6H_4OHCO)\\NHCH_3CO\end{matrix}$.

Nach dessen Darreichung läßt sich im Harne sowohl freie Salicylsäure wie freies Amidophenol nachweisen. Auf dieser Eigenschaft, eine Spaltung zu erfahren, beruht seine antineuralgische Wirkung. Diese Eigenschaft des Salophens erfährt eine wesentliche Beeinträchtigung, wenn man in die Acetylgruppe am Stickstoff eine Sulfogruppe einführt: $C_6H_4{<}\begin{matrix}O(C_6H_4OHCO)\\NH.CO.CH_2SO_3\end{matrix}$. Es entspricht dies vollständig dem Verhalten des Sulfoacetanilids (cf. oben).

Ersetzt man andererseits die Acetylgruppe des Salophens durch Reste von Fettsäuren mit längerer Kette oder von Säuren der aromatischen Reihe, so findet wohl noch Abspaltung von Salicylsäure in größerem Umfange statt, aber nur wenig Amidophenol; der physiologische Effekt solcher Derivate ist daher ein wesentlich geringerer. Dieses Verhalten wurde festgestellt beim Valerylamidophenylsalicylsäureester und beim Benzoylamidosalol: $C_6H_4{<}\begin{matrix}O(C_6H_4OHCO)\\NHCOC_6H_5\end{matrix}$.

Ein sehr auffälliges Verhalten hat G. Treupel[1]) beim Äthylacetamidophenol: $C_6H_4<^{OH}_{N<^{C_2H_5}_{COCH_3}}$ festgestellt; es liefert kein Amidophenol, wirkt nicht antipyretisch und passiert den Organismus unverändert. Wie wir oben sahen, ist das Äthylacetanilid stärker giftig als Acetanilid; andererseits ist das Diacetyl-p-amidophenol immer noch different. Eine Kombination beider ist das Acetäthylaminophenolacetat

$$C_6H_4<^{O.COCH_3}_{N<^{C_2H_5}_{COCH_3}}.$$

Bei diesem Körper macht sich zum ersten Male die Wirkung der Äthylgruppe in besonderer Weise geltend: Ein Rauschzustand mit Taumeln. Diesen Einfluß äußert also die Äthylgruppe am Stickstoff nur dann, wenn das Phenolhydroxyl verestert ist. (Wir werden später das Analoge beim Äthylphenacetin sehen.)

Außer dem oben besprochenen Äthylacetamidophenol ist nur ein Amidophenolderivat mit freiem Hydroxyl bekannt, dem ebenfalls nur geringe Wirkungen zukommen, das durch v. Mering[2]) in die Therapie eingeführte **Neurodin,** Acetyl-p-oxyphenylurethan:

$$C_6H_4<^{OH}_{N<^{COOC_2H_5}_{COCH_3}}.$$

Es hat antineuralgische Wirkung, ist aber am Tier erst in größeren Dosen wirksam als Phenacetin. Während die Gruppe $COOC_2H_5$ am Stickstoff des Anilins keine wesentliche Änderung des Verhaltens bedingt, bringt sie neben dem Acetylrest des Amidophenols eine erhebliche Abweichung hervor. So ist p-oxyphenylurethan

---

1) Deutsche med. Wochenschr. S. 224 (1895).

2) Therap. Monatshefte (1893).

$$C_6H_4{<}^{OH}_{N<^{COOC_2H_5}_{H}}$$

noch stark wirksam. Daß eine benachbarte Methylgruppe von Einfluß ist, sahen wir oben beim Methylphenylurethan. Führt man im Neurodin eine Äthylgruppe in das Hydroxyl ein, so entsteht das **Thermodin**, ebenfalls ein wenig differenter Körper. Aus allem folgt, daß der Einfluß der am Stickstoff befindlichen $COOC_2H_5$-Gruppe ein ganz anderer ist als der der Äthylgruppe und nicht allein ausschlaggebend ist für die Änderung der Wirkung.

In die Hydroxylgruppe des Neurodin hat man auch den Salicylsäurerest eingeführt und so das Salophenneurodin $C_6H_4{<}^{O(C_6H_4OHCO)}_{N<^{COOC_2H_5}_{COCH_3}}$ erhalten; es ist noch weniger different als Salophen und Neurodin. (Vergl. Tab. 2.)

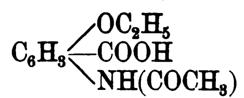
3. Phenetidinderivate.

Wenn man im Amidophenol den Wasserstoff der Hydroxylgruppe durch Alkoholradikale ersetzt, so gelangt man zum Anisidin und Phenetidin. Das Anisidin $C_6H_4{<}^{OCH_3}_{NH_2}$ zeigt gegenüber dem Äthylderivate, dem Phenetidin, eine größere Giftigkeit. Ferner hat sich herausgestellt, daß ein wesentlicher Unterschied darin besteht, ob die Amidogruppe in ortho- meta-, oder p-Stellung zur Oxyalkylgruppe steht. Nur die p-Derivate haben ein pharmakologisches Interesse; es macht sich dies besonders in den Acetylderivaten bemerkbar; während die o- und m-Derivate ziemlich giftige Körper sind, ist das Acetyl-p-Phenetidin ein wegen seiner relativen Ungefährlichkeit viel angewandtes Mittel. So hat auch die Technik im wesentlichen auf die Herstellung von Derivaten des p-Phenetidin ihr Augenmerk gerichtet, und

Tabelle 2.

1. $p\text{-}C_6H_4<^{OH}_{NH_2}$	p-Amidophenol	Schroffe Wirkung Cyanose
2. $C_6H_4<^{OH}_{NH.COCH_3}$	Acetyl-p-Amidophenol	Fast eben so starke Giftwirkung
3. $C_6H_4<^{OH}_{NH.COC_2H_5}$	Propionyl-p-Amidophenol	
4. $C_6H_4<^{OH}_{NH.COC_3H_7}$	Butyryl-p-Amidophenol	
5. $C_6H_4<^{OCOCH_3}_{NH.COCH_3}$	Diacetyl-p-Aminophenol	Giftigkeit geringer
6. $C_6H_4<^{OCH_2C_6H_5}_{NH.COCH_3}$	Acetylamidophenolbenzyläther	Unwirksam
7. $C_6H_4<^{OCOC_6H_5}_{NH.COCH_3}$	Acetaminophenolbenzoat	Geringe Wirkung
8. $C_6H_4<^{OCH_2COOH}_{NH.COCH_3}$	Acetaminophenoxylessigsäure	Unwirksam
9. $C_6H_4<^{OCH_2COOC_2H_5}_{NH.COCH_3}$	Acetaminophenoxylessigsäureester	
10. $C_6H_4<^{OCH_2COOH_2H_5}_{NH.COH}$	Formylaminophenoxylessigsäureester	
11. $C_6H_3 \begin{matrix} /OH \\ -COOH \\ \backslash NHCOCH_3 \end{matrix}$	β-Acetylaminosalicylsäure	Kaum wirksam
12. $C_6H_4<^{O(C_6H_5.CH=CHCO)}_{NH.COCH_3}$	Acetamidophenolzimtsäureester	Unwirksam
13. $C_6H_4<^{O(C_6H_4OHCO)}_{NH.COCH_3}$	-Salicylsäureester „Salophen“	Spaltung, Antineuralgicum
14. $C_6H_4<^{O(C_6H_4OHCO)}_{NH.COCH_2SO_3}$	Salophensulfosäure	Wirkung schwächer
15. $C_6H_4<^{O(C_6H_4OHCO)}_{NH.COC_4H_9}$	Valerylamidophenol Salicylsäureester	Spaltung gering
16. $C_6H_4<^{O(C_6H_4OHCO)}_{NH.COC_6H_5}$	Benzoylamidosalol	
17. $C_6H_4<^{OH}_{N<^{C_2H_5}_{COCH_3}}$	Äthylacetamidophenol	Unwirksam
18. $C_6H_4<^{O.COCH_3}_{N<^{C_2H_5}_{COCH_3}}$	Äthylacetamidophenolacetat	Rauschzustand
19. $C_6H_4<^{OH}_{N<^{COOC_2H_5}_{COCH_3}}$	Äthyl-p-oxyphenylurethan „Neurodin“	Antineuralgicum
20. $C_6H_4<^{O(C_6H_4OHCO)}_{N<^{COOC_2H_5}_{COCH_3}}$	Salophenneurodin	Wenig wirksam
21. $C_6H_4<^{OH}_{N<^{COOC_2H_5}_{H}}$	p-Oxy-phenylurethan	Noch stark wirksam

wir finden in der Tat neben dem Phenacetin einige wertvolle Fiebermittel in dieser Reihe. Bei Einführung der Radikale der der Essigsäure homologen aliphatischen Säuren entstehen Derivate, die auch untersucht worden sind. Das Formyl-p-Phenitidin ist dadurch gekennzeichnet, daß es die Schleimhaut des Intestinaltraktus reizt; von den übrigen nimmt nur noch das Propionyl-p-Phenetidin, das sogenannte **„Triphenin“**, eine bevorzugte Stellung ein[1]). Es ist nach v. Mering ein gutes Antipyreticum und Antineuralgicum und hat dabei noch besondere schlaferzeugende Eigenschaften. Die anderen besitzen keine Vorzüge; das Valeryl-p-Phenetidin hat man unter dem Namen **„Sedatin“** eingeführt. Im Tierversuche ist seine Wirkung eine entschieden schwächere als die des Phenacetins. Führt man an Stelle des Acetylrestes einen aromatischen Alkyl-, Benzyl- oder Säurerest in die Amidogruppe ein, so erfolgt wie bei den entsprechenden Anilinderivaten eine erhebliche Abschwächung der Wirkung. Das Zimtsäure-Phenetidid kommt nur in geringem Umfange zur Resorption. Auch beim Phenacetin hat man den Versuch gemacht, es in lösliche Form zu bringen. Durch Einführung der Säurereste in den Benzolkern hat man die Phenacetinsulfosäure (**„Phesin“**) und die Phenacetincarbonsäure (**„Benzacetin“**)



dargestellt; diese Körper erfahren nur eine geringe Spaltung und sind wenig wirksam. Durch Einführung eines Äthyls in die Carboxylgruppe hat man das Äthylcarboxylphenacetin dargestellt, das schwer löslich ist und sich nicht im Organismus spaltet. Wie sehr die

1) H. Gaude In.-Diss. Halle 1897.

Carboxylgruppe die Eigenschaft eines Körpers verändert, sehen wir am Carboxylformphenetidin: durch die Einführung der Carboxylgruppe in den Kern geht die darmreizende Wirkung des Formphenetidin verloren, aber damit auch der physiologische Effekt.

Mit der Einführung carboxylhaltiger Reste der Fettreihe an Stelle des Acetyls bewirkte man ebenfalls ein fast völliges Schwinden des physiologischen Effektes. So sind die p-Äthoxysuccanilsäure

$$C_6H_4<^{OC_2H_5}_{NH(CO-CH_2CH_2COOH)}$$

und das p-Äthoxyphenylglycin $C_6H_4<^{OC_2H_5}_{NH(CH_2COOH)}$ so gut wie unwirksame Körper (v. Mering). Bei der Phenacetinsulfonsäure $C_6H_4<^{OC_2H_5}_{NHCOCH_2SO_3}$ und der Phenacetincarbonsäure $C_6H_4<^{OC_2H_5}_{NHCO.CH_2.COOH}$, wo die Säurereste in das Acetyl eingetreten sind, vermissen wir wie bei den entsprechenden Anilinderivaten die Wirkung. Zahlreich sind die Körper, welche man dadurch erhalten hat, daß man nicht die Essigsäure selbst, sondern Derivate derselben einführte. Das Methylglycolphenetidid $C_6H_4<^{OC_2H_5}_{NH(CH_2OCH_3CO)}$ hat man unter dem Namen **„Kryofin"** eingeführt; doch kommen ihm keine Vorzüge zu.

Das Benzoyloxyphenacetin

$$C_6H_4<^{OC_2H_5}_{NH(COCH_2OCOC_6H_5)}$$

das Salicylsäureoxyphenacetin und das Phenacetinguayacol $C_6H_4<^{OC_2H_5}_{NHCOCH_2O-C_6H_3OCH_3}$ erfahren kaum eine Spaltung im Tierkörper. Das m-Kresox-

acetphenetidid $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH.CO.CH_2O<\underset{CH_3}{\bigcirc}>}$ erfährt wohl eine Spaltung im Organismus, doch in viel geringerem Maße als Phenacetin; ebenso ist seine Wirkung eine geringere.

Das Acetessigätherphenetidid

$$C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH.CO.CH_2COCH_3}$$

zeigt nach Eckhardt eine abgeschwächte Wirkung und ähnelt hierin dem Phenetidid der Milchsäure **„Lactophenin"** (v. Mering, Deutsch).

Ein gut wirksames Antineuralgicum ergab die Einführung der Amidoessigsäure an Stelle der Essigsäure; wenn man in diesem Amidophenacetin

$$C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH(COCH_2NH_2)}$$

in die Amidogruppe zwei Äthylgruppen einführt, so erhält man im Diäthylphenocoll einen Körper, der sehr leicht gespalten wird und intensive Cyanose erzeugt. Ersetzt man jedoch im Phenocoll einen der beiden restierenden Wasserstoffe am Kohlenstoffe durch Phenyl, so erhielt man Phenylphenocoll $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop N<{H \atop CO.C<{H \atop {C_6H_5 \atop NH_2}}}}$

welches im Organismus kaum eine Spaltung erfährt.

Eine verminderte Wirksamkeit kommt nach Deutsch dem Glycerinsäurephenetidid zu. Unwirksam sind nach Köhler und v. Mering p-Toluolsulfosäure-Phenetidid und das Phosphorsäure-triphenetidid $[C_6H_4.OC_2H_5NH]_3PO$. Ferner Substanzen, in denen ein Wasserstoff der Imidgruppe durch Derivate der Oxalsäure ersetzt sind, wie:

Phenetidyloxaläthyläther $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NHOC.COOC_2H_5}$

und Phenetidyloxamid $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NHOC.CONH_2}$.

Endlich auch das durch Reaktion von Phenetidin mit Chlorcoffeïn erhaltene

Coffeïnophenetidid $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NHC_8H_9N_4O_2}$.

Das Trichloracetphenetidin erzeugt heftige Darmreizung infolge Abspaltung von Trichloressigsäure; es zeigt also ein dem oben besprochenen Dichloracetanilid analoges Verhalten.

Äthoxyphenylharnstoff (**Dulcin**)

$$C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH.CONH_2}$$

zeigt schnelle Spaltung, energische Wirkung. Durch die Untersuchungen von Hinsberg und Treupel sind wir auch orientiert über das Verhalten einiger höheren Homologe des Phenetidins; das Phenacetinderivat, in welchem an Stelle der Äthylgruppe eine Propylgruppe steht, zeigt eine stärkere Methämoglobinbildung.

$$C_6H_4<{OC_3H_7 \atop NHCOCH_3}$$

Eintritt von Amyl verringert die antipyretische Wirkung. Die in der Hydroxylgruppe ein Äthylcarbonat tragenden Amidophenole

$$C_6H_4<{O.CO.O.C_2H_5 \atop NH[CO.CH(OH)CH_3]}$$

und

$$C_6H_4<{O.CO.O.C_2H_5 \atop NHCOCH_3}$$

werden im Organismus langsamer gespalten als die entsprechenden Phenetidinderivate.

Tabelle 3.

1. $C_6H_4<{OCH_3 \atop NH_2}$	p-Anisidin	Giftige Wirkung
2. $C_6H_4<{OCH_3 \atop NH.COCH_3}$	Acet-p-Anisidin „Methacetin"	Unangenehme Nebenwirkung
3. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH.COCH_3}$	Acetyl-p-Phenetidin „Phenacetin"	Antipyreticum
4. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH.COH}$	Formyl-p-Phenetidin	Reizwirkung
5. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH.COC_2H_5}$	Propionyl-p-Phenotiolin „Triphenin"	Antipyreticum
6. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH.COC_4H_9}$	Valeryl-p-Phenetidin „Sedatin"	Wirkung geringer
7. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH.CH_2C_6H_5}$	Benzyl-p-Phenetidin	Wirkung abgeschwächt (7–10)
8. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH(COC_6H_5)}$	Benzoyl-p-Phenetidin	
9. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH(COC_6H_4OH)}$	Salicyl-p-Phenetidin	
10. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH.CO}$ $\genfrac{}{}{0pt}{}{}{H_3COC}>C_6H_4$	Anisyl-p-Phenetidin	
11. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH(COCHCHC_6H_5)}$	Zimmtsäure-Phenetidid	Geringe Resorption
12. $C_6H_3\begin{matrix}/OC_2H_5 \\ -SO_3H \\ \backslash NH.COCH_3\end{matrix}$	Phenacetinsulfosäure „Phesin"	Unwirksam
13. $C_6H_3\begin{matrix}/OC_2H_5 \\ -COOH \\ \backslash NH.COCH_3\end{matrix}$	Phenacetincarbonsäure „Benzacetin"	Geringe Spaltung Wenig antipyretisch
14. $C_6H_3\begin{matrix}/OC_2H_5 \\ -COOC_2H_5 \\ \backslash NH.COCH_3\end{matrix}$	Äthylcarboxylphenacetin	Keine Spaltung
15. $C_6H_3\begin{matrix}/OC_2H_5 \\ -COOH \\ \backslash NHCOH\end{matrix}$	Carboxylformphenetidin	Geringe Spaltung
16. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH(CO-CH_2CH_2COOH)}$	p-Äthoxysuccanilsäure	Fast gar nicht wirksam
17. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH(CH_2COOH)}$	p-Äthoxyphenylglycin	Unwirksam
18. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NHCOCH_2SO_3}$	Phenacetinsulfonsäure	Unwirksam
19. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH(CH_2OCH_3CO)}$	Methylglycolsäurephenetidid „Kryofin"	Wirksam ohne Vorzüge
20. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH(COCH_2OCOC_6H_5)}$	Benzoyloxy-phenacetin	Spaltung gering (20–21)
21. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop NH(COCH_2OCOC_6H_4OH)}$	Salicylsäure-oxyphenacetin	

Tabelle 3.

22. $C_6H_4<\begin{smallmatrix}OC_2H_5\\NHCOCH_2O\end{smallmatrix}$ $\vert$ $C_6H_4OCH_3$	Phenacetin-Guajacol	Spaltung gering
23. $C_6H_4<\begin{smallmatrix}OC_2H_5\\NH.CO.CH_2O<\;>CH_3\end{smallmatrix}$	m-Kresoxacetphenetidid	Spaltung geringer als beim Phenacetin
24. $C_6H_4<\begin{smallmatrix}OC_2H_5\\NH.CO.CH_2COCH_3\end{smallmatrix}$	Acetessigäther-Phenetidid	Abgeschwächte Wirkung
25. $C_6H_4<\begin{smallmatrix}OC_2H_5\\NH[COCH(OH)CH_3]\end{smallmatrix}$	Lactyl-p-Phenetidid „Lactophenin“	
26. $C_6H_4<\begin{smallmatrix}OC_2H_5\\NH(COCH_2NH_2)\end{smallmatrix}$	Glycocoll-p-Phenetidid „Phenocoll“	Antipyreticum Antineuralgicum
27. $C_6H_4<\begin{smallmatrix}OC_2H_5\\NH(COCH_2N<\begin{smallmatrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{smallmatrix})\end{smallmatrix}$	Diäthyl-Phenocoll	Leichte Spaltung Intensive Cyanose
28. $C_6H_4<\begin{smallmatrix}OC_2H_5\\NH.CO.C\begin{smallmatrix}H\\C_6H_5\\NH_2\end{smallmatrix}\end{smallmatrix}$	Phenylphenocoll	Spaltung gering
29. $C_6H_4<\begin{smallmatrix}OC_2H_5\\NH.CO.CHOHCH_2OH\end{smallmatrix}$	Glycerinsäure-Phenetidid	Verminderte Wirkung
30. $C_6H_4<\begin{smallmatrix}OC_2H_5\\NH.SO_2.C_6H_4CH_3\end{smallmatrix}$	p-Toluolsulfosäure-Phenetidid	Unwirksam
31. $[C_6H_4.OC_2H_5NH]_3PO$	Phosphorsäure-tri-Phenetidid	
32. $C_6H_4<\begin{smallmatrix}OC_2H_5\\NHOC.COOC_2H_5\end{smallmatrix}$	Phenetidyloxaläthyläther	Keine Spaltung
33. $C_6H_4<\begin{smallmatrix}OC_2H_5\\NHOC.CONH_2\end{smallmatrix}$	Phenetidyloxamid	
34. $C_6H_4<\begin{smallmatrix}OC_2H_5\\NH(C_8H_9N_4O_2)\end{smallmatrix}$	Coffeïno-Phenetidid	
35. $C_6H_4<\begin{smallmatrix}OC_2H_5\\NHCOCCl_3\end{smallmatrix}$	Trichloracetphenetidid	Starke Darmreizung
36. $C_6H_4<\begin{smallmatrix}OC_2H_5\\NH.CONH_2\end{smallmatrix}$	Äthoxyphenyl-Harnstoff „Dulcin“	Schnelle Spaltung Energische Wirkung
37. $C_6H_4<\begin{smallmatrix}OC_3H_7\\NHCOCH_3\end{smallmatrix}$		Methämoglobin-Bildung
38. $C_6H_4<\begin{smallmatrix}O.CO.O.C_2H_5\\NHCOCH_3\end{smallmatrix}$		Langsamere Spaltung
39. $C_6H_4<\begin{smallmatrix}O.CO.O.C_2H_5\\NH[CO.CH(OH)CH_3]\end{smallmatrix}$		

Wir betrachten jetzt eine Klasse von Derivaten des Phenetidins (Tabelle 4), in welcher beide Wasserstoffe der Amidogruppe ersetzt sind durch andere Komplexe.

Tabelle 4.

1. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop N<{CH_3 \atop CH_3}}$	Dimethylphenetidin	Intensive Wirkung
2. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop N<{C_2H_5 \atop C_2H_5}}$	Diäthylphenetidin	Wirkung weniger intensiv
3. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop N<{COCH_3 \atop COCH_3}}$	Diacet-p-phenetidid	Unbeständig
4. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop N<{CH_3 \atop COH}}$	Formyl-methyl-Phenetidin	Spaltung, Cyanose
5. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop N<{C_2H_5 \atop COH}}$	Form-äthyl-Phenetidin	Geringe Spaltung
6. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop N<{CH_3 \atop COCH_3}}$	Methyl-Phenacetin	Art der Wirkung verändert
7. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop N<{C_2H_5 \atop COCH_3}}$	Äthyl-Phenacetin	Rauschzustand
8. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop N<{C_3H_7 \atop COCH_3}}$	Isopropyl-Phenacetin	Wirkung geringer
9. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop N<{C_2H_5 \atop COC_3H_7}}$	Isobutyl-Äthyl-Phenetidid	Wenig wirksam
10. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop N<{COOC_2H_5 \atop COCH_3}}$	Acetyl-p-äthoxy-phenylurethan „Thermodin“	Antipyreticum
11. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop N<{CH_2COONa \atop COCH_3}}$	Phenacetinsaures Na.	Keine akute Wirkung
12. $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop N<{OC-CH_2 \atop OC-CH_2}}$	Succinimidphenetol „Pyrantin“	Wenig wirksam
13. $C_6H_4<{OC_2H_5 \quad H_5C_2O \atop N-\underset{H}{\overset{H}{C}}-\underset{H}{\overset{H}{C}}-N}>C_6H_4$	Oxäthylanhydroformaldehydanilin	Spurweise Spaltung

Das Dimethylphenetidin $C_6H_4<^{OC_2H_5}_{N<^{CH_3}_{CH_3}}$ zeigt eine intensive, namentlich anhaltende Wirkung; es kommt im Organismus zu einer Abspaltung der Äthylgruppe vom Hydroxyl, so daß p-Amidophenol entsteht. Das Diäthylphenetidin $C_6H_4<^{OC_2H_5}_{N<^{C_2H_5}_{C_2H_5}}$ zeigt eine weniger intensive Giftwirkung; doch erzeugt es starke Reizung des Verdauungstraktus.

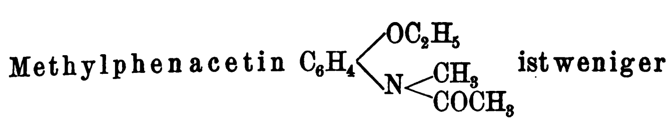
Diacet-p-Phenetidid $C_6H_4<^{OC_2H_5}_{N<^{COCH_3}_{COCH_3}}$ [1] ist ein unbeständiger Körper; er zeigt beim Aufbewahren einen immer stärker werdenden Geruch nach Essigsäure. Die physiologische Prüfung ergab, daß Diacet-Phenetidid bereits in kleinen Dosen ähnliche Erscheinungen hervorrief wie Phenacetin; die Wirkung war eine intensivere, wenn auch weniger nachhaltige, was auf der größeren Löslichkeit der Diacetverbindung beruhen dürfte. Bei klinischen Versuchen war das Ergebnis ähnlich.

Formyl-methyl-phenetidin $C_6H_4<^{OC_2H_5}_{N<^{CH_3}_{COH}}$ wird im Organismus leicht gespalten, ruft Cyanose hervor und zeigt süßen Geschmack.

Form-äthyl-phenetidin $C_6H_4<^{OC_2H_5}_{N<^{C_2H_5}_{COH}}$ zeigt geringe Spaltung im Organismus, keine Reizwirkung wie Formyl-p-Phenetidin.

---

1) Bistrzycki u. Ulffers, Berl. Ber. Nr. 31 S. 2788 (1898).



Methylphenacetin $C_6H_4<^{OC_2H_5}_{N<^{CH_3}_{COCH_3}}$ ist weniger wirksam als Phenacetin, dagegen tritt bereits eine erhebliche hypnotische Wirkung auf. Wesentlich stärker ist diese ausgeprägt beim Äthylphenacetin

$$C_6H_4<^{OC_2H_5}_{N<^{C_2H_5}_{COCH_3}}$$

das einen anhaltenden Rauschzustand erzeugt; Ersatz des Äthyls am Hydroxyl durch Acetyl ändert qualitativ nichts daran.

Dagegen ist beim Isopropylphenacetin

$$C_6H_4<^{OC_2H_5}_{N<^{C_3H_7}_{COCH_3}}$$

diese Wirkung wesentlich geringer; auch ist die Allgemeinwirkung gegenüber dem Phenacetin vermindert.

Die eigenartige Wirkung der an den Stickstoff tretenden Äthylgruppe ist bedingt durch die Veresterung des Hydroxyls und ferner durch die Acetylgruppe am Stickstoff; ersetzt man diese durch Isobutyl, so ist das entstehende Isobutyläthylphenetidin

$$C_6H_4<^{OC_2H_5}_{N<^{C_2H_5}_{CO.C_3H_7}}$$

ein wenig wirksamer Körper.

Tritt an Stelle der Äthylgruppe am Stickstoff die Gruppe $COOC_2H_5$, so resultiert ein Körper von geringer Giftigkeit, dem nach v. Mering gute antipyretische Wirkungen zukommen, das **Thermodin:**

$$C_6H_4<^{OC_2H_5}_{N<^{COOC_2H_5}_{CO.CH_3}}$$ Acetyl-p-äthoxyphenylurethan.

Führt man beim Phenacetin einen carboxylhaltigen Säurerest in die Amidogruppe ein, so entsteht ein Körper ohne akute Wirkung, phenacetinsaures Na:

$$C_6H_4<\begin{matrix}OC_2H_5\\ N<\begin{matrix}CH_2COONa\\ COCH_3\end{matrix}\end{matrix}$$

Die Gruppe CH_2COOH hebt also die Wirkung der Substanz auf, ohne eine neue Eigenschaft ihr zu verleihen; nur bei Anwendung größerer Dosen treten Durchfälle ein.

Durch Einführung der Bernsteinsäure wurde erhalten das auch als **„Pyrantin"** bezeichnete Succinimidphenetol $C_6H_4<\begin{matrix}OC_2H_5\\ N<\begin{matrix}OC-CH_2\\ |\\ OC-CH_2\end{matrix}\end{matrix}$ welches kaum gespalten wird und fast unwirksam ist.

Oxäthylanhydroformaldehydanilin

$$C_6H_4<\begin{matrix}OC_2H_5\\ N\end{matrix}\!-\!\underset{H}{\overset{H}{C}}\!-\!\underset{H}{\overset{H}{C}}\!-\!\begin{matrix}H_5C_2O\\ N\end{matrix}>C_6H_4$$

zeigte auch nur spurweise Spaltung.

In der folgenden Gruppe ist der Stickstoff der Amidogruppe mit dem die beiden Wasserstoffe ersetzenden Atomkomplexe mittels einer doppelten Bindung vereinigt.

$C_6H_4<\begin{matrix}OC_2H_5\\ N=CH_2\end{matrix}$ Methylenphenetidid; diesem kommt eine energische Wirkung zu.

Das gleiche gilt für das

Chloralphenetidid $C_6H_4<\begin{matrix}OC_2H_5\\ N=CHCCl_3\end{matrix}$

und das

Furfurolphenetidid $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop N=CH-C_4H_3O}$ (C, CH, CH, HC)

Dieser Verbindung kommt ferner eine intensive Reizwirkung zu.

Dagegen zeigen die Kondensationsprodukte mit Salicylaldehyd und Methylvanillin keine Spaltung im Organismus.

$C_6H_4<{OC_2H_5 \atop N=CH.C_6H_4.OH}$ und $C_6H_4<{OC_2H_5 \atop N=HC<\bigcirc>OCH_3}$ OCH_3

Malakin

Die folgende Gruppe ist dadurch ausgezeichnet, daß noch an einer (bezw. einer zweiten) Stelle des Benzolringes ein Atom oder ein Atomkomplex eingetreten ist.

$C_6H_3 \begin{cases} OC_2H_5 \\ NHCOCH_3 \\ NHCOCH_3 \end{cases}$ Diacetamidophenetol zeigt nur geringfügige Spaltung.

OC_2H_5, $N=N$, $N-COCH_3$ Metäthoxylacetylazoimid; hierbesteht eine Bindung zwischen dem in m-Stellung befindlichen Atomkomplexe und dem Stickstoff der die Acetylgruppe enthaltenden Amidogruppe. Diese Substanz ist ohne jede Wirkung.

OC_2H_5, C_3H_7, H_3C, $N<{H \atop COCH_3}$ Hier liegt das Thymol zugrunde: **„Thymacetin“**; die Substanz zeigt eine mäßige Wirkung.

OC_2H_5, $CO.C_2H_5$, $N<{H \atop COCH_3}$ — OC_2H_5, $CO.C_2H_5$, $N<{H \atop COH}$

Äthoxyacetamidoäthylphenylketon.

Äthoxyformamidoäthylphenylketon.

Diese Substanzen zeigen im Organismus eine erhebliche Spaltung, besonders das Formylderivat.

Monobromphenacetin und Monobromphenocoll haben eine ähnliche Wirkung wie die halogenfreien Substanzen.

Von solchen Derivaten, welchen nicht der Benzolkern, sondern der Naphtalinkern zugrunde liegt, ist der Acetylamidonaphtoläthyläther dargestellt worden.

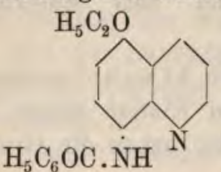
OC_2H_5

NH

$\diagdown COCH_3$

Er erfährt im Organismus Spaltung. Doch liegen nähere Untersuchungen nicht vor.

In naher Beziehung hierzu steht das Äthoxymonobenzoylaminochinolin (**„Analgen"**) sowie die entsprechende Acetylverbindung, welche antipyretisch und antineuralgisch wirken.



Doch konnten sich diese Substanzen nicht in die Praxis einführen, zumal nach der Einnahme ein rötlich gefärbter Harn gelassen wurde.

Einen neuen Weg zur Darstellung von Phenetidinderivaten haben W. Autenrieth u. R. Bernheim[1]) eingeschlagen. Durch Einwirkung von p-Phenetidin auf Äthylsulfochlorid erhielten sie Äthylsulfon-p-phenetidid $C_6H_4 < \begin{matrix} OC_2H_5 \\ N . SO_2C_2H_5 \\ H \diagup \end{matrix}$.

Die Gruppe $SO_2C_2H_5$ werden wir bei den Sulfonalen noch näher kennen lernen. Das erhaltene Produkt zeigte neben antineuralgischer und antipyretischer Wir-

1) Arch. f. Pharmazie 242 (1904).

kung auch eine ausgesprochen sedative und hypnotische Wirkung. Weitere Erfahrungen liegen nicht vor. Theoretisch interessant ist, daß Ersatz des freien Wasserstoffs der Amidogruppe durch Äthyl und Acetyl die Wirkung so gut wie aufhebt. Es handelt sich anscheinend auch hier um eine gegenseitige Beeinflussung der an den Stickstoff angelagerten Atomgruppen.

Aus dem vorgeführten Materiale kann man etwa folgende Schlüsse ziehen:

Die Giftigkeit des Anilins nimmt mit der Einführung eines Alkoholradikales (CH_3, C_2H_5) in die Amidogruppe ab, um im Falle des Eintritts eines aromatischen Alkyls ganz gering zu werden; erheblich mehr nimmt sie ab durch Einführung zweier gleicher Alkoholradikale.

Durch Einführung von Säureradikalen nimmt die Giftigkeit erheblich ab, und zwar bei den homologen Säuren der Fettreihe entsprechend dem Molekulargewichte der Säuren.

Gleichzeitige Einführung von Alkoholradikalen neben Säureresten schwächt den Einfluß dieser ab; eine Ausnahme besteht beim Eintritt neben die Gruppe $COOC_2H_5$.

Die Substitution in der p-Stellung zur Amidogruppe durch Radikale, die nicht abspaltbar sind, hebt die Wirkung auf, da kein Amidophenol entsteht.

Die Giftigkeit des Anilins wird durch Einführung der Hydroxylgruppe — namentlich in p-Stellung — abgeschwächt: p-Amidophenol.

Durch Eintritt eines Säureradikales (Acetyl oder höhere Homologe) in die Amidogruppe, mehr noch durch gleichzeitigen Eintritt eines Säureradikales in die Amido- und Hydroxylgruppe wird die Giftigkeit des Amidophenols vermindert.

Durch Eintritt eines Alkoholradikals in die OH-Gruppe und eines Säureradikales in die Amidogruppe wird die toxische Wirkung des p-Amidophenols mehr herabgesetzt als durch gleichzeitige Einführung eines aliphatischen Säurerestes in die OH- und Amidogruppe.

Dagegen hebt der Eintritt von carboxylhaltigen Gruppen der Fettreihe ins Hydroxyl die Wirkung gänzlich auf.

Hydroxylhaltige Reste der aromatischen Reihe vermindern beim Eintritt ins Hydroxyl den physiologischen Effekt weniger als OH-freie.

Der Eintritt eines Alkoholradikales in das p-ständige Hydroxyl schwächt die toxische Wirkung mehr ab als der Eintritt ins o- oder m-ständige Hydroxyl.

Eintritt eines aromatischen Alkyls oder aromatischen Säurerestes in die Amidogruppe des Phenetidins — sowohl direkt wie vermittelt durch das Radikal einer aliphatischen Säure — führt ganz erhebliche Abschwächung oder völliges Verschwinden der Wirkung herbei.

Bei der Substitution von Resten mit Amidogruppen hängt das Auftreten der Wirkung von der Struktur der Seitenkette ab.

Eintritt höherer Alkyle ins OH bedingt schädliche Wirkung.

Ersatz beider H der Amidogruppe des Amidophenols bezw. p-Phenetidins durch Alkyl schwächt die Toxizität nicht.

Eintritt einer Alkylgruppe an Stelle des H der Amidogruppe beim Formphenetidin modifiziert die Art der Wirkung des letzteren. Im Falle des Acetphenetidins ruft Alkyleintritt (namentlich Äthyl) schlafmachende Wirkung hervor. Zum Zustandekommen dieser Wirkung ist Veresterung des Hydroxyls Bedingung und die Gegenwart der Acetylgruppe am Stickstoff. Erheblich abschwächend wirkt die Gruppe $COOC_2H_5$, wenn sie neben Acetyl an den

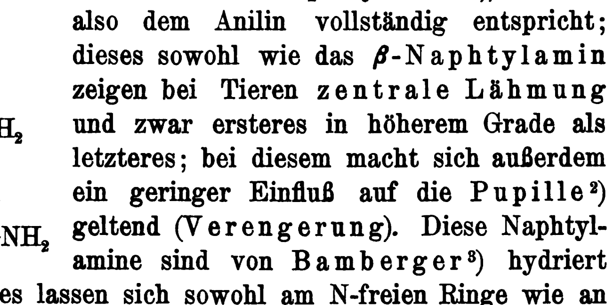
N des Phenetidin tritt; ein carboxylhaltiger Säurerest hebt die Wirkung ganz auf.

Eintritt einer Carboxyl- oder Sulfogruppe in den Benzolkern hebt die Wirkung in allen Fällen auf, weniger beim Eintritt einer Sulfogruppe in die Seitenkette.

Vierter Abschnitt.

Eintritt von Atomgruppen bei hydrierten Basen.

Bei der Besprechung der dem Phenacetin nahestehenden Verbindungen wurde auch des Acetylamidonaphtoläthyläthers Erwähnung getan; dieser Körper unterscheidet sich vom Phenacetin nur dadurch, daß nicht der einfache Benzolring zugrunde liegt, sondern der Naphtalinring. Denkt man sich die Amidogruppe intakt und die Oxäthylgruppe entfernt, so erhält man das α-Naphtylamin[1]), welches



also dem Anilin vollständig entspricht; dieses sowohl wie das β-Naphtylamin zeigen bei Tieren zentrale Lähmung und zwar ersteres in höherem Grade als letzteres; bei diesem macht sich außerdem ein geringer Einfluß auf die Pupille[2]) geltend (Verengerung). Diese Naphtylamine sind von Bamberger[3]) hydriert worden; es lassen sich sowohl am N-freien Ringe wie an dem N-haltigen je 4 Wasserstoffe einführen, wodurch die

1) Pitini, Arch. di farmacol. V. S. 574 (1897).
2) R. Stern: Virchows Arch. Bd. 115 u. 118.
3) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 22 S. 777 (1889).

Tetrahydronaphtylamine entstehen. Es hat sich nun herausgestellt, daß diejenigen Derivate, welche die Aminogruppe in β-Stellung haben und außerdem am N-führenden Ringe hydriert sind, eine *eigenartige physiologische* Wirkung zeigen: eine *Temperatursteigerung* um mehrere Grade, *Krampferscheinungen* und *starke Pupillenerweiterung*. Das Auftreten von Temperatursteigerung ist auch sonst bei einigen Giften beobachtet worden, z. B. bei Cocain; das Eigenartige ist bei den Hydronaphtylaminen die Pupillenerweiterung.

HC CH_2 — HC — C — CH_2 — (1) — HC — C — $C<^{H}_{NH_2}$ — CH CH_2

Tetrahydro-β-naphtylamin

H_2C CH — H_2C — C — CH — (2) — H_2C — C — C—NH_2 — CH_2 CH

H_2C CH — H_2C — C — CH — (3) — H_2C — C — C—NH_2 — CH_2 C—NH_2

Führt man in die *Amidogruppe* (1) ein *Äthyl* ein, so erfolgt eine erhebliche *Steigerung der Wirkung*; Einführung von *Methyl*gruppen bringt *keine* Steigerung der Wirkung hervor.

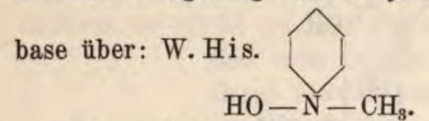
Findet die *Hydrierung* am *N-freien Ringe* statt, so entsteht das *β-Naphtylaminhydrür* (2), welches ohne Wirkung ist. Führt man hier eine weitere

LANE LIBRARY

Amidogruppe in denselben Ring ein, so kommt es auf deren gegenseitige Stellung an, ob eine physiologische Wirkung vorhanden ist oder nicht. So ist das o-Tetrahydronaphtylendiamin (3) wirkungslos, während das p-Tetrahydronaphtylendiamin sehr giftig ist, aber keine Pupillenerweiterung erzeugt. Diejenigen Derivate, in welchen die Amidogruppe in α-Stellung sich befindet, zeigen keine jener Wirkungen. Einführung einer zweiten Amidogruppe in den nicht hydrierten Kern ändert hieran nichts.

Die Beobachtung, daß hydrierte Basen physiologisch stärker wirken als die ihnen entsprechenden nicht hydrierten, hat sich in vielen anderen Fällen bestätigt. In dieser Hinsicht sind namentlich diejenigen ringförmigen Körper von Interesse, bei welchen der Stickstoff in den Ring eingetreten ist.

Der am leichtesten zugängliche Körper mit basischem Stickstoff ist das Pyridin. Es hat keine sehr giftigen Wirkungen; immerhin machen sich seine Dämpfe bei der Inhalation unangenehm bemerkbar. Im Organismus geht es durch Anlagerung von Methylalkohol[1]) in die Ammoniumbase über: W. His.

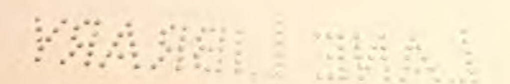


$HO-N-CH_3$.

Wesentlich stärkere Wirkung zeigt das durch Reduktion daraus zu gewinnende Piperidin, welches für den Warmblüter ein Krampfgift ist. Das dem Piperidin nahestehende Pyrrolidin zeigt dem Piperidin analoge Giftwirkung, wenn auch die krampferregende Eigenschaft des Piperidins weniger zum Ausdruck kommt[2]). Eine noch stärkere Wirkung zeigt das höhere Homologe,

1) Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol. Bd. 22 (1887).

2) H. Hildebrandt, Archives internation. de Pharmacol. Bd. 8 (1901).



nämlich das Hexamethylenimin[1]). Daß es andererseits weniger die Imidgruppe dieser Körper ist, welche ihre Giftwirkung bedingt, als die zyklische Struktur, geht daraus hervor, daß die entsprechenden kettenförmigen Körper ohne wesentliche Wirkung sind.

$$\begin{array}{ccc} H_2C & - & CH_2 \\ H_2C & & CH_2 \\ & NH & \end{array} \qquad \begin{array}{ccc} H\ H & & \\ H_2C & & CH_2 \\ H_2C & & CH_2 \\ & NH & \end{array}$$

Pyrrolidin. Diäthylamin.

Denkt man sich die ringförmigen Körper zwischen zwei C-Atomen aufgesprengt, so kommt man zu sekundären Aminen der Fettreihe, die nur um 2 H reicher sind als die entsprechenden ringförmigen Verbindungen. Das Piperidin hat man direkt aus dem Pentamethylendiamin-chlorhydrat (Cadaverin) durch Erhitzen dargestellt, wobei unter Ringschluß Piperidinchlorhydrat und Salmiak sich bildet[2]).

$$CH_2 < \begin{matrix} CH_2 - CH_2 - NH_2 . HCl \\ CH_2 - CH_2 - NH_2 . HCl \end{matrix} \rightarrow$$

$$CH_2 < \begin{matrix} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{matrix} > NH . HCl + NH_4Cl$$

Das Cadaverin ist ein ziemlich indifferenter Körper. In Versuchen außerhalb des Organismus ist festgestellt, daß Piperidin leichter oxydabel ist als Diäthylamin; nach Darreichung von Piperidin kann man im Harne noch kleine Mengen nachweisen[3]), nach Darreichung von Diäthylamin nicht; es ist nicht ausgeschlossen, daß

---

1) Jakobj, Hayashi, Szubinski, Arch. f. exp. Pharmakol. Nr. 50.

2) A. Ladenburg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 18 S. 2555, 3100 (1885).

3) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 44 (1900).

es analog dem Äthylamin sich verhält, bei dem E. Salkowski[1]) eine Synthese mit Harnstoff nachwies:

$$CO<\begin{matrix}NH.C_2H_5\\NH_2\end{matrix}$$ Monoäthylharnstoff.

Ähnlich den zyklischen Iminen wirken die zyklischen Isoxime (Ringketone);

Pyrrolidon Piperidon Hexanonisoxim

$$\begin{matrix}H_2C-CH_2\\ | \qquad >NH\\ H_2C-CO\end{matrix} \qquad \begin{matrix} & CH_2 & \\ H_2C & & HC_2\\ H_2C & & CO\\ & NH & \end{matrix} \qquad \begin{matrix}H_2C-CH_2-CH_2\\ | \qquad\qquad >CH_2\\ H_2C-NH-CO\end{matrix}$$

auch hier steigt die Giftigkeit mit der Größe des Ringes. Der aus dem Cyklohexanonisoxim durch Ringsprengung und Wassereintritt dargestellte Aminohexylalkohol

$$\begin{matrix}CH_2.CH_2.CH_2.OH\\ |\\ CH_2.CH_2.CH_2.NH_2\end{matrix}$$

ist bedeutend weniger giftig. Pyrrolidon und Piperidon hat man durch Anhydridbildung und Ringschließung[2]) aus der γ-Aminobuttersäure und der δ-Aminovaleriansäure erhalten, welche beide ohne besondere physiologische Wirkung sind.

$$\begin{matrix}H_2C-CH_2\\ H_2C \quad COOH\\ NH_2\end{matrix} \rightarrow \begin{matrix}H_2C-CH_2\\ H_2C \quad CO\\ NH\end{matrix} + H_2O$$

γ-Aminobuttersäure α-Pyrrolidon

$$\begin{matrix} & CH_2 & \\ H_2C & & CH_2\\ H_2C & & COOH\\ & NH_2 & \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} & CH_2 & \\ H_2C & & CH_2\\ H_2C & & CO\\ & NH & \end{matrix} + H_2O$$

δ-Aminovaleriansäure α-Piperidon

1) E. Salkowski, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 8 S. 6 (1878).
2) Gabriel, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 22 u. 23 (1889).

Das Pyrrolidin sowohl wie das Piperidin liegen zahlreichen natürlich vorkommenden Alkaloiden zugrunde und bedingen zum Teil deren Wirkungen. Nach den Untersuchungen von Pinner[1]) ist im Pilocarpin ein Glyoxalinring vorhanden:

$$\begin{array}{l} CH - NH \\ \| \qquad\quad > CH \\ CH - N \end{array} \quad \rightarrow \quad \begin{array}{l} H_5C_6 . CH - NH \\ \qquad\quad | \qquad\quad > C . C_6H_5 \\ H_5C_6 . CH - N \end{array}$$

Glyoxalin — Amarin

Auch hier gilt der Satz, daß durch Hydrierung die physiologische Wirkung zunimmt. Das Triphenylderivat des Dihydroglyoxalins — bekannt unter dem Namen „Amarin" — ist ein heftiges Krampfgift.

Das von Pauly und Hültenschmidt[2]) dargestellte β-Isopropyliden-α-dimethyl-α-pyrrolidon erwies sich mir bereits in einer Dosis von 0,01 g bei weißen Mäusen als heftiges Krampfgift.

Gegenüber dem Chinolin zeigt Tetrahydrochinolin

H
H
H
N
H

und ganz besonders Decahydrochinolin sehr intensive Wirkung (R. Heinz)[3]).

Daß die Steigerung der Wirksamkeit durch die Größe des Ringes, nicht durch die Anwesenheit der Imidgruppe bedingt ist, geht aus dem Verhalten folgender N-freier Ketone hervor:

1) Pinner, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 33 u. 35 (1901).
2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 36 (1903).
3) Virchows Arch. Bd. 122 (1890).

$$\begin{array}{ccc} \begin{array}{c} CH_2 \\ H_2C\diagup\quad\diagdown CO \\ H_2C\diagdown\quad\diagup \\ CH_2 \end{array} & \begin{array}{c} CH_2 \\ H_2C\diagup\quad\diagdown CO \\ H_2C\diagdown\quad\diagup CH_2 \\ CH_2 \end{array} & \begin{array}{c} \quad H_2\;\; H_2 \\ H_2C - C - C\diagdown \\ \quad\quad\quad\quad CO \\ H_2C - C - C\diagup \\ \quad H_2\;\; H_2 \end{array} \end{array}$$

Pentanon Hexanon Heptanon (Suberon)

Auch hier nimmt mit der Größe des Ringes die Wirkung[1]) zu.

Letzterer Körper, das Suberon, wurde von Willstädter[2]) aus den Spaltungsprodukten des Cocains und der Tropaalkaloide erhalten,

dem Ekgonin und dem Tropin

$$\begin{array}{cc} \begin{array}{l} H_2C - CH - CH.COOH \\ \;|\quad\;\; N.CH_3 \quad\diagdown CH.OH \\ H_2C - CH - CH_2\diagup \end{array} & \begin{array}{l} H_2C - CH - CH_2 \\ \;|\quad\;\; N.CH_3 \diagdown CH.OH \\ H_2C - CH - CH_2\diagup \end{array} \end{array}$$

Wenn in die Hydroxylgruppe des Ekgonins ein Benzoylrest eintritt, so entsteht das Benzoylekgonin, ein Körper, welcher wesentlich weniger giftig ist als das Cocain, in dem noch ein Methyl in die Carboxylgruppe eingetreten ist. Diese beiden Momente sind also für das Eintreten der anästhesierenden und stark giftigen Wirkung des Cocains Bedingung. Die freie Carboxylgruppe verleiht demnach dem Körper eine große Indifferenz.

Diese Einwirkung einer freien Carboxylgruppe können wir bereits bei den einfachsten ringförmigen Körpern dieser Art wahrnehmen.

Wenn man α-Picolin (Ring mit N und CH_3) an Tiere verfüttert, so geht nach den Untersuchungen von R. Cohn[3]) das

1) Jacobj usw. l. c. S. 199.
2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 31 u. 32 (1899).
3) Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 18 S. 121 ff. (1894).

Methyl in Carboxyl über, und es entsteht die α-Pyridincarbonsäure, eine gänzlich indifferente Verbindung. Die dem α-Pipecolin entsprechende Piperidincarbonsäure hat A. Ladenburg[1]) durch Reduktion der Pyridincarbonsäure gewonnen; im Tierkörper entsteht sie auch aus dargereichten α-Pipecolin[2]) durch Oxydation; sie ist im Vergleich zum Piperidin indifferent.

Ein Gleiches konnte ich bei der von H. Pauly und Hültenschmidt[3]) dargestellten αα¹-Tetramethyl-pyrrolidin-β-carbonsäure

```
         H₂C — CH.COOH
          |        \
     (CH₃)₂C — NH — C(CH₃)₂
```

und ihrem N-methyl-Derivate beobachten; beide erzeugten erst in Dosen von 0,05 g bei weißen Mäusen einen allmählich sich entwickelnden Lähmungszustand, wobei die am N methylierte Säure stärker wirkte. Die schon früher von anderen Autoren — auch als Oxydationsprodukt von Eiweiß — erhaltene α-Pyrrolidincarbonsäure dürfte ein analoges Verhalten zeigen.

Die den oben erwähnten Carbonsäuren entsprechenden Amide (I), aus denen jene glatt durch Verseifung entstehen, sind ebenfalls ohne starke physiologische Wirkung[4]); es konnten aus dem nach der Eingabe von 3 bis 5 g von Kaninchen entleerten Harn erhebliche Mengen der ursprünglichen Substanz wiedergewonnen werden. Ebenso verhielt sich das Methylamid (II).

```
        CH ══ C.CO.NH₂                  CH ══ C.CO.NH.CH₃
H₃C      |  (I) |     CH₃      H₃C       |  (II) |     CH₃
   > C           C <              > C            C <
H₃C       \   /       CH₃      H₃C        \   /        CH₃
           NH                              N.CH₃
```

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 24 (1891).

2) H. Hildebrandt, Ztschr. f. physiolog. Chemie Bd. 43 (1904).

3) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 36 (1903).

4) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 44 S. 313 (1900).

Ähnliches ist beobachtet worden bei Basen, welche sich vom Triacetonamin ableiten. Dieses entsteht durch Kondensation von 3 Molekülen Aceton und 1 Ammoniak.

$$(H_3C)_2CO + H_3C{-}CO{-}CH_3 + OC(CH_3)_2 + NH_3 = \underset{\text{Triacetonamin}}{CO\langle{}^{CH_2\,-\,C(CH_3)_2}_{CH_2\,-\,C(CH_3)_2}\rangle NH} + 2H_2O.$$

$$\underset{\text{Triacetonalkamin}}{CHOH\langle{}^{H_2C\,-\,C(H_3C)_2}_{CH_2\,-\,C(CH_3)_2}\rangle NH}$$

Die stärksten Nervenwirkungen hat nach G. Vinci[1]) das Triacetonamin, geringere das Triacetonalkamin, während Ersatz des H der CHOH-Gruppe durch die Carboxylgruppe diese Wirkung aufhebt. Hingegen wird die Allgemeinwirkung des Körpers in diesem Falle nicht abgeschwächt, offenbar, weil hier am selben Kohlenstoffe noch eine Hydroxylgruppe steht.

Eine intensive Giftigkeit zeigte ein Piperidinderivat dieser Reihe, in welchen in p-Stellung zur Imidgruppe zwei Äthylsulfongruppen eingeführt waren, das Trimethylpiperidodiäthylsulfonal (H. Pauly)

$$NH\langle{}^{HC(CH_3)\,-\,CH_2}_{C(CH_3)_2\,-\,CH_2}\rangle C-(SO_2C_2H_5)_2.$$

1) Virchows Arch. Bd. 154 S. 549.

Eine Dosis von 0,0075 g war bei einer weißen Maus in wenigen Minuten tödlich. Zuerst trat Unfähigkeit zu laufen ein, bald auch zur Seite liegen, in welche Lage das Tier beim Versuche, es aufzurichten, sofort zurückfällt [1]).

Tetrahydroberberin, dessen linksdrehende Modifikation das natürlich vorkommende Canadin ist, lähmt nach P. Marfori [2]) ebenso wie Berberin die intrakardialen Endigungen des Vagus, erhöht aber im Gegensatz zu Berberin den Arteriendruck infolge Erregung der Gefäßnervencentren im Bulbus.

Berberin

Canadin

Als Derivate des Di- bezw. Tetrahydroberberins sind die von M. Freund und H. Beck [3]) bezw. F. Mayer [4])

1) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 44 S. 313 (1900).

2) Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 27 S. 161 (1890).

3) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 37 S. 4673 (1904).

4) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 38 S. 2652 (1905) und Bd. 40 S. 2604 (1907).

dargestellten Alkylderivate anzusehen, welche in der α-Stellung des Isochinolinkomplexes (II) substituiert sind. Das Methyltetrahydroberberin ist strukturchemisch betrachtet das genaue Analogon des Corydalins (aus Corydalis cava), von dem es sich nur durch Ersatz einer Methylendioxygruppe durch zwei Methoxyle unterscheidet. Nach H. Meyer und R. Heinz[1]) ist es ohne physiologische Wirkung, während Äthyldihydroberberin nach R. Heinz wohl Puls- und Atmungsbeschleunigung, aber keine Blutdrucksteigerung hervorruft.

Fünfter Abschnitt.

Physiologische Bedeutung des Hydroxyls und Carbonyls.

1. Das freie Hydroxyl.

Wenn im Ammoniak ein Wasserstoff durch die Hydroxylgruppe ersetzt wird, so entsteht das äußerst giftige Hydroxylamin. Auch in den Ammoniumbasen bedingt die Anwesenheit des Hydroxyls die starke Giftigkeit, die besonders beim Tetramethylammoniumhydroxyd zum Ausdruck kommt. Freilich sind auch die halogenhaltigen Ammoniumbasen sehr intensiv wirksam: doch ist bei jenen die lokalätzende Wirkung eine erheblich stärkere.

Wenn eine Hydroxylgruppe an den Benzolring herantritt, so entsteht das durch seine ätzenden Eigenschaften bekannte Phenol. Bei den Di- und Trihydroxylbenzolen macht sich eine eigenartige Wir-

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 38 S. 2652 (1905) und Bd. 40 S. 2604 (1907).

kung geltend, wenn die Hydroxylgruppen in der symmetrischen m-Stellung sich befinden. Es sind nämlich

Resorcin (Strukturformel: Benzolring mit OH, OH) und Phloroglucin (Strukturformel: Benzolring mit HO, OH, OH) süß,

während Brenzkatechin (Strukturformel: Benzolring mit OH, OH)

und Pyrogallol (Strukturformel: Benzolring mit OH, OH, OH) bitter sind.

Durch Einführung von Hydroxyl in die Paraffinkohlenwasserstoffe entstehen narkotisch wirkende Verbindungen, von denen der bekannteste der Äthylalkohol ist; dem niederen Gliede dieser Reihe, dem Methylalkohol, kommen immerhin ähnliche Wirkungen zu, doch weicht die Qualität schon erheblich vom Äthylalkohol ab, wie auch die höheren Glieder in der Art der Wirkung Verschiedenheiten erkennen lassen; es hängt dies mit der Gegenwart der Äthylgruppe im Äthylalkohol zusammen, worauf in einem späteren Abschnitte einzugehen sein wird.

Der Geruch der niederen Alkoholverbindungen der Fettreihe ist nur schwach, dagegen rechnen zu den höheren ungesättigten Alkoholen der Fettreihe einige in der Natur vorkommende Riechstoffe, besonders das nach Maiblumen duftende Linalool. Befinden sich mehr Hydroxylgruppen als eine in dem Molekül an verschiedenen Kohlenstoffen, so verschwindet die narkotische Wirkung mit dem Geruche, und die Körper zeigen meist einen süßen Geschmack. Von diesen stehen diejenigen mit mehr als drei Hydroxylen in naher Beziehung zu den

Zuckern, deren süßer Geschmack jedenfalls auch auf die Anhäufung der Hydroxylgruppen zurückzuführen ist; Erythrit: $CH_2OH.CHOH.CHOH.CH_2OH$.

Aldehyde der aromatischen Reihe zeigen im Organismus keine besondere Giftwirkung, wenn nicht Reizwirkungen lokaler Art sich geltend machen; es hängt dies damit zusammen, daß im Organismus sehr bald eine Oxydation der Aldehydgruppe zu Carboxyl erfolgt. Ein besonderes Verhalten kommt dem Glycolaldehyd $\begin{matrix} CH_2OH \\ \cdot \\ COH \end{matrix}$ zu, nach dessen Verabreichung in kleinen Mengen keine intermediären Produkte[1]) wie Glycolsäure $\begin{matrix} CH_2OH \\ \cdot \\ COOH \end{matrix}$ und Glyoxylsäure $\begin{matrix} COH \\ \cdot \\ COOH \end{matrix}$ entstehen; nun tritt nach Darreichung von Glyoxylsäure eine Vermehrung der Ausscheidung von Oxalsäure[2]) im Harn ein; das Vergiftungsbild ist dem bei Oxalsäurevergiftung bekannten analog. Äthylenglycol $C_2H_4(OH)_2$ liefert im Organismus erhebliche Mengen Oxalsäure[3]), ohne jedoch stark giftig zu sein; Glyoxal $\begin{matrix} COH \\ \cdot \\ COH \end{matrix}$ wiederum, welches sehr giftig ist, liefert keine Oxalsäure und verläßt auch den Organismus nicht unverändert. Hiernach ist nicht anzunehmen, daß etwa die Eigenschaft, Oxalsäure im Organismus zu bilden, die Giftigkeit einiger dieser Körper erklärt. Immerhin ist das Auftreten von Oxalsäure nach Zufuhr größerer Mengen Traubenzuckers und Glykuronsäure festgestellt; die schädliche Wirkung der Oxalsäure ist zweifellos; sie nimmt aber rasch ab, wenn zwischen die beiden

1) P. Mayer, Hoppe-Seylers Ztschr. 38 S. 154 (1903).

2) O. Adler, Arch. f. exp. Pharmakol. 56 S. 207 (1907). — H. D. Dakin, Journ. of Biol. Chem. 3 (1907).

3) Pohl, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 37 (1896).

Carboxyle Methylengruppen eingeschaltet werden. So ist nach Heymans[1]) die Malonsäure und Bernsteinsäure erheblich weniger giftig. Man sieht aus diesem Falle, daß das Carboxyl nicht an sich, sondern in Verbindung mit einem anderen Atomkomplexe die bekannte Wirkung zeigt, die Giftigkeit einer Substanz herabzusetzen.

Die neben dem Carbonyl befindliche Hydroxylgruppe ist imstande, anderen Verbindungen einen süßen Geschmack zu verleihen, bei den aromatischen Säuren aber nur unter bestimmten Bedingungen. Von den Nitrobenzoësäuren ist nur die o-Verbindung süß; von den Oxysäuren schmeckt die o-Verbindung, Salicylsäure, süß, auch ihr Natriumsalz, wie W. Sternberg[2]) angibt, doch hat die Lösung der Salicylsäure in Boraxlösung einen intensiv bitteren Geschmack. Die m-Hydroxylbenzoësäure schmeckt auch süß, die p-Verbindung ist geschmacklos.

o- und m-Amidobenzoësäure schmechen süß, nicht die p-Verbindung. Trimethyl-m-amidobenzoësäureanhydrid = Benzbetaïn schmeckt bitter. Von den Amidosalicylsäuren schmeckt die o-Verbindung schwach süß, die beiden anderen sind geschmacklos.

Die drei isomeren Sulfaminbenzoësäuren schmecken entsprechend ihrer Löslichkeit in Wasser verschieden stark säuerlich[3]); das Anhydrid der o-Verbindung ist das **Saccharin.**

Emil Fischer[4]) sagt: „Der Geschmack steht bei den Aminosäuren in einer gewissen Abhängigkeit zur Struktur; süß schmecken alle von mir geprüften α-Aminosäuren der aliphatischen Reihe, bekannt

1) Dubois-Reymond, Arch. 1889.
2) Engelmanns Archiv S. 230 (1905).
3) l. c. S. 244.
4) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 35 S. 2663 (1902).

ist der süße Geschmack beim Glycocoll, Alanin, Leucin. Ich führe dann weiter noch als von mir geprüft an: Synthetische α-Aminobuttersäure, α-Amino-n-valeriansäure, α-Amino-iso-valeriansäure und α-Aminocapronsäure. Bei den β-Aminosäuren tritt der süße Geschmack zurück, denn die β-Aminobuttersäure ist fast geschmacklos, und die β-Amino-iso-valeriansäure schmeckt sehr schwach süß und hinterher schwach bitter. Die einzige γ-Aminosäure, die mir zur Verfügung stand, die γ-Aminobuttersäure, ist gar nicht mehr süß, sondern hat einen schwachen, faden Geschmack. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Oxyaminosäuren, denn das Serin (α-Amino-β-oxypropionsäure) und die α-Amino-γ-oxyvaleriansäure sind recht süß, während dem Isoserin (β-Amino-α-oxypropionsäure) diese Eigenschaft gänzlich fehlt. Die α-Pyrolidincarbonsäure schließt sich den aliphatischen Verbindungen an; denn sie schmeckt stark süß.

Anders liegen die Verhältnisse der aromatischen Gruppe; die Phenyl-aminoessigsäure

$$C_6H_5 . CH(NH_2)COOH$$

und das Tyrosin sind nahezu geschmacklos, sie schmecken ganz fade, etwa wie Kreide. Im Gegensatz dazu steht das Phenylalanin

$$C_6H_5 . CH_2 . CH(NH_2) . COOH,$$

welches süß ist.

Bei den zweibasischen Aminosäuren zeigen sich ebenfalls Unterschiede; so schmeckt die Glutaminsäure schwach sauer und hinterher fade, während die Asparaginsäure stark sauer ist, ungefähr wie Weinsäure.“

Mit der Zunahme der alkoholischen Hydroxylgruppen geht eine Zunahme des süßen Geschmackes Hand in Hand, so bei den auch Glycole genannten zweiwertigen Alkoholen z. B. Äthylenglycol,

$HOH_2C — CH_2OH$;

Überführung nur einer CH_2OH-Gruppe in Carboxyl vermindert den süßen Geschmack: Glycolsäure, ganz aufgehoben ist er bei der Oxalsäure.

Das Analoge gilt auch bei den Zuckern; zwar nimmt hier der süße Geschmack auch mit der Kohlenstoffkette zu, indem z. B. Traubenzucker erheblich süßer ist als Erythrit

$CH_2OH . CHOH . CHOH . CH_2OH$;

durch Übergang beider Alkoholgruppen in COOH entsteht hier die Weinsäure, dort die Zuckersäure. Die aus Traubenzucker durch Übergang von nur einer Alkoholgruppe in COOH entstehende Glykuronsäure zeigt einen erheblich verminderten süßen Geschmack.

Die meisten Säuren sind geruchlos; nur die niedrigsten flüchtigen Vertreter der acyklischen Reihe besitzen einen stechenden oder ranzigen Geruch.

Wie in chemischer, so verändert auch in physiologischer Hinsicht die Carboxylgruppe ihre Eigenschaften vollkommen, wenn man sie verestert, indem Körper gebildet werden, die häufig einen so angenehmen Geruch besitzen, daß manche derselben zu wertvollen Riechstoffen gehören (Salicylsäuremethylester, Anthranilsäuremethylester).

Den Estern der aromatischen Reihe ist eine bemerkenswerte Eigenschaft eigentümlich, nämlich anästhesierend zu wirken, vor allem tritt sie auf bei den Estern der Benzoësäure. Die anästhesierende Wirkung des Cocaïns, Tropacocaïns, sowie der synthetisch gewonnenen alkaloidartigen Verbindungen Eucaïn, Orthoform, Nirvanin ist prinzipiell darauf zurückzuführen, daß dieselben Sauerstoffester der Benzoësäure sind.

Der Carbonylgruppe allein kommt ebenfalls die Eigenschaft zu, den Charakter der Wirkung einer

Verbindung zu verändern. In ausgesprochener Weise äußert sie ihren Einfluß bei Halogenalkylen. Tritt sie hier neben oder benachbart zu dem Halogen ein, so entstehen in den Säurehaloiden und den α-halogenierten Aldehyden und Ketonen Körper, deren Dämpfe in der unangenehmsten Weise die Geruchsorgane reizen, während die Halogenalkyle selbst meist angenehm süßlich riechen. Vergleichen wir ferner den Geruch von Äthern, den Anhydriden der Alkohole, mit Estern von analoger Bindungsart und gleichem Kohlenstoffgehalt, die man sich aus den Äthern ($C_2H_5.O.C_2H_5$), den Anhydriden der Alkohole, durch Ersatz eines Methylen durch die Carbonylgruppe gebildet denken kann, so bewirkt die Anwesenheit der letzteren häufig eine Verstärkung und Verfeinerung des Geruches zu gunsten der Säureester. Dasselbe tritt noch deutlicher zu Tage, wenn man Kohlenwasserstoffe mit den entsprechenden Aldehyden und Ketonen in eine Reihe stellt. So wird z. B. Methan durch Ersatz zweier Wasserstoffe durch Sauerstoff zu dem stechend riechenden Formaldehyd, ebenso Äthan zu dem stark riechenden Acetaldehyd usw. Bei den höheren Aldehyden und Ketonen ist die Reizwirkung der Carbonylgruppe stellenweise durch den Benzolkern, Doppelbindungen oder Verkettungen bestimmter Art derart modifiziert, daß Körper entstehen, die zwar schon in minimalen Mengen die Geruchsnerven kräftig erregen, aber wegen der Originalität ihres Geruches zu den geschätztesten Riechstoffen gehören, die wir kennen. Ich nenne das Bittermandelöl, den nach Hyazinthen riechenden Phenylacetaldehyd, die dem Anisöl und dem Cassiaöl ihren Geruch verleihenden Aldehyde, Anisaldehyd und Zimtaldehyd, ferner das Vanillin, Piperonal und die im Öle der Zitronen aufgefundenen Aldehyde Citral und Citronellal. Alle diese Substanzen reichen aber in der Feinheit des Geruches nicht an die ungesättigten hydro-

cyklischen Ketone Iron und Ionon heran, deren ersteres das riechende Prinzip der Veilchenwurzel, letzteres ein im Geruche gleichwertiges, synthetisch gewonnenes Isomeres darstellt.

Von anderen physiologischen Wirkungen der Aldehyde und Ketone sei hervorgehoben, daß manche derselben Hypnose zu erzeugen vermögen. An ihrer Spitze stehen die halogenisierten Aldehyde Chloral und Butylchloral, resp. deren Hydrate; aber auch halogenfreie Aldehyde und Ketone, wie Paraldehyd, Diäthylketon, Acetophenon zeigen die gleiche Wirkung. Endlich ist zu erinnern an die bereits besprochene Veränderung der Wirkung cyklischer Imine, wenn benachbart zur Imidgruppe eine Carbonylgruppe eintritt, wobei die Isoxime, Pyrrolidon, Piperidon, Hexanonisoxim entstehen; ferner sahen wir bereits, daß auch die N-freien Ketone Pentanon, Hexanon, Heptanon (Suberon) physiologisch wirksam sind.

Wenn vorhin gezeigt wurde, daß gewissen Aldehyden eine eigenartige Wirkung auf die Geruchsnerven zukommt, so ist dabei zu betonen, daß auch hier die Art der Struktur des die Aldehydgruppe tragenden Atomkomplexes von Bedeutung ist. Man hat nämlich vielfach die Beobachtung gemacht, daß es sich hierbei nicht um eine spezifische Funktion der Aldehydgruppe handelt, da deren Ersatz durch gewisse andere chemisch voneinander grundverschiedene Atomgruppen, nämlich die Nitro-, Cyan- und Triazogruppe nur in der Intensität des Geruches eine Verschiedenheit herbeiführt. Fast genau wie Benzaldehyd riechen Nitrobenzol, Benzonitril und Triazobenzol oder Diazobenzolimid. Man erhält nach Vanille riechende Körper, wenn man die Aldehydgruppe im Vanillin durch den Cyan- oder Nitrorest ersetzt, und der Moschusgeruch des Trinitrobutyltoluols verschwindet nicht, wenn man in dasselbe an Stelle einer Nitrogruppe den Cyan-, Triazo-,

oder Aldehydrest einsetzt. Auch im Heliotropin kann die Aldehydgruppe ohne Veränderung des Geruchscharakters durch die Triazogruppe substituiert werden.

Eingehende Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Struktur und Geruch in organischen Verbindungen hat Gertrud Woker[1]) angestellt. Der Geruch von Verbindungen wächst im allgemeinen mit ihrer Flüchtigkeit; dies gilt besonders für ungesättigte Verbindungen. Verbindungen mit Doppelbindungen riechen häufig angenehm, solche dagegen mit dreifachen unangenehm. Sind an einem C-Atom alle H-Atome substituiert, und zwar mindestens zwei davon durch identische Gruppen, so hat die Verbindung gewöhnlich einen kampferartigen Geruch. Die Gegenwart mehrerer doppelter oder dreifacher Gruppen verstärkt den Geruch, ebenso wirkt die Anwesenheit eines ungesättigten Atoms oder von Phenyl- oder Naphtylgruppen. Verschiedene Gruppen, die einzeln den Geruch fördern, können sich gegenseitig beeinträchtigen, so bei den Derivaten der Harnsäure, die positive Imidogruppen und negative Karbonylgruppen enthalten.

Ringschließung eines aliphatischen zu einem hydroaromatischen Körper soll keinen besonderen Einfluß auf den Geruch ausüben. Von Perkin jun. rührt die Gegenüberstellung seines aliphatischen Terpineols

$$\begin{array}{ccccc} & CH - CH_2 & & & (CH_3)_2 \\ CH_2 /\!\!/ & & \searrow CH - & C & \\ & H_3C - CH_2 \nearrow & & & OH \end{array}$$

mit dem cyklischen α-Terpineol her:

$$\begin{array}{ccccc} & CH - CH_2 & & & (CH_3)_2 \\ CH_3 - C /\!\!/ & & \searrow CH - & C & \\ \quad\diagdown & CH_2 - CH_2 \nearrow & & & OH \end{array}$$

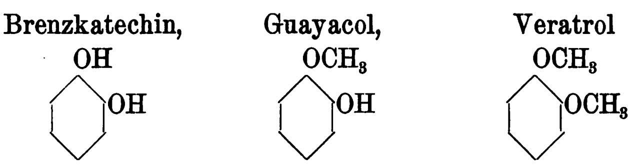
1) The Journ. of Physical Chem. Nr. 10 S. 455—473, Juni 06; Chem. Centralbl. II. Nr. 12 S. 1000 (1906).

Verschwinden dagegen bei der Ringbildung Doppelbindungen, wie bei der Bildung von Trithioaldehyden, Cyanursäurederivaten und bei ähnlichen Polymerisationen, so verschwindet auch der Geruch.

Nach L. Lewin[1]) ist das durch Einwirkung starker Mineralsäuren auf Aceton unter Abspaltung von Wasser entstehende Mesityloxyd $(CH_3)_2 = C = CH.CO — CH_3$ eine stark nach Pfefferminze riechende Flüssigkeit; der Geruch des Phoron $(CH_3)_2 = C = CH — CO — CH = C = (CH_3)_2$ soll Kopfschmerzen und Übelkeit erzeugen[2]).

Die freie Hydroxylgruppe verleiht den Körpern der aromatischen Reihe eine starke lokale und allgemeine Wirkung. Wird sie verestert, so nimmt die Intensität der Wirkung ab; es zeigt dies ein Vergleich von

Brenzkatechin, Guayacol, Veratrol



von denen das Veratrol[3]) die geringste Wirkung zeigt. Doch ist ein derartig „verdecktes Hydroxyl" wie OCH_3 beim Guayacol nicht gänzlich ohne Einfluß, wie ein Vergleich mit Thymol zeigt, dem die krampferregende Wirkung des Guayacols gänzlich fehlt. Das Cinchonin wird erst durch den Eintritt des Metoxyls zum wirksamen Chinin, Äthoxycoffeïn zeigt nicht mehr die Wirkung des Coffeïns; es kommt ihm vielmehr eine hypnotische Wirkung[4]) zu. Auch bei den Derivaten des Phenetidins sahen wir, daß mit der Veresterung des Hydroxyls eine eigenartige Wirkung verknüpft ist. Ganz besonders tritt der Einfluß der Veresterung des Hydroxyls zutage,

1) Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 56 S. 346 (1907).
2) v. Bayer, Annalen d. Chemie Bd. 149 S. 297.
3) P. Marfori, Ann. di chim. et di farmacol 11 S. 304.
4) Filehne, Dubois, Arch. f. Physiol. Nr. 72 (1886).

wenn wir die eigentlichen Anästhetika näher betrachten. Es soll hier nicht die Rede sein von denjenigen Anästheticis, welche vermöge ihres niederen Siedepunktes die Temperatur der Applikationsstelle herabsetzen, wie das Äthylchlorid C_2H_5Cl; auch nicht von denjenigen Substanzen, welche gleichzeitig eine Ätzwirkung entfalten wie die Phenole, auch Anästhetica dolorosa genannt. Immerhin ist zu bemerken, daß bei mehreren als Ersatzmittel des Cocaïn eingeführten Substanzen in analoger Weise auf die Gegenwart des freien Hydroxyls deren Reizwirkung zurückzuführen ist. Besonders sind hier die **Orthoforme** zu erwähnen: der p-Amido-m-oxybenzoësäuremethylester und der m-Amido-p-oxybenzoësäuremethylester,

NH_2 / HO / $COOCH_3$ und OH / H_2N / $COOCH_3$

welchen stark reizende Wirkungen zukommen und zwar in wesentlich höherem Grade als dem OH-freien p-Amidobenzoësäureäthylester („**Anästhesin**"). Es hat sich herausgestellt, daß die Ester aromatischer Amido- und Oxyamidosäuren anästhetisch wirken. Auf die Gegenwart der freien Hydroxylgruppe ist auch die Eigenschaft des **Nirvanin** zurückzuführen, dem ebenfalls reizende Eigenschaften zukommen. Diäthylglycocoll-p-Amidosalicylsäuremethylester $C_6H_3 \begin{cases} NHCOCH_2 . N(C_2H_5)_2 \\ OH \\ COOCH_3 \end{cases}$.

2. Veresterung des Hydroxyls und anästhesierende bezw. mydriatische Wirkung.

Die eigentliche Veranlassung, derartige Körper darstellen, war die, daß im Cocain ein Abkömmling des Ekgonins vorliegt, in dem das H-atom der Carboxyl-

gruppe durch Methyl und das der alkoholischen Hydroxylgruppe durch Benzoyl C_6H_5CO ersetzt ist.

$$\begin{array}{llllllll}
H_2C - & CH - & CH.COOH & \qquad & H_2C - & CH - & CH.COOCH_3 \\
| & | & \diagdown & & | & | & | \\
| & N.CH_3 & CHOH & & | & N.CH_3 & CH.O(C_6H_5CO). \\
| & | & | & & | & | & | \\
H_2C - & CH - & CH_2 & & H_2C - & CH - & CH_2
\end{array}$$

Ekgonin Cocaïn.

Es interessierte natürlich die Frage, von welchen Gruppen die anästhetische Wirkung bedingt wird; es zeigt sich, daß weder Methylekgonin noch Benzoylekgonin die Eigenschaften des Cocaïns haben. Ersatz der Benzoylgruppe durch Säureradikale der Fettreihe führt nicht zur Erzielung anästhesierender Eigenschaften Wohl aber konnte an Stelle des Methyls ein anderes Alkoholradikal treten, ohne die Wirkung zu beeinträchtigen (P. Ehrlich)[1]. Den dem Ekgonin zugrunde liegenden Ring hat man als Tropan bezeichnet; er stellt eine Kombination des Piperidin- und Pyrrolidinringes dar.

$$\text{Tropan:}\quad \begin{array}{lll}
H_2C - & CH - & CH_2 \\
| & | & | \\
| & N.CH_3 & CH_2 \\
| & | & | \\
H_2C - & CH - & CH_2
\end{array}$$

Auf dem Vorhandensein des Piperidinringes im Cocaïn beruht die Darstellung der als **Eucaïn „a“** und **Eucaïn „b“** bezeichneten Substanzen

$$\text{(a)}\quad \begin{array}{c}
C{<}^{COOCH_3}_{O(C_6H_5CO)} \\
H_2C \diagup \quad \diagdown CH_2 \\
{}^{H_3C}_{H_3C}{>}C \quad\quad C{<}^{CH_3}_{CH_3} \\
\diagdown \quad \diagup \\
N \\
\cdot \\
CH_3
\end{array}
\qquad\qquad
\text{(b)}\quad \begin{array}{c}
H \\
| \quad O(C_6H_5CO) \\
C \diagup \\
H_2C \diagup \quad \diagdown CH_2 \\
{}^{H_3C}_{H_3C}{>}C \quad\quad CH.CH_3 \\
\diagdown \quad \diagup \\
NH.HCl
\end{array}$$

---

1) Konstitution und Wirkung S. 77. Leipzig 1893. G. Thieme.

Beiden liegt das γ-oxy-Piperidin zugrunde; vom Cocaïn unterscheiden sich diese Körper prinzipiell dadurch, daß bei ersterem (a) die die Methylgruppe und die Benzoylgruppe tragenden Atomkomplexe am selben Ringkohlenstoffe stehen, bei letzterem (b) nur die Benzoylgruppe vorhanden ist.

Ähnliche Derivate sind ausgehend vom Pyrrolidinringe[1]) dargestellt worden. Der Benzoylester des β-Oxy-tetramethylpyrrolidin (c) zeigt in gleicher Weise wie Eucain (b) eine stark anästhesierende Wirkung und entspricht in seinem Verhalten auch dem Tropacocain (d), welches sich vom Cocaïn

H_2C — $C<^{H}_{O(COC_6H_5)}$; $\begin{matrix}H_3C\\H_3C\end{matrix}>C$ (c) $C<^{CH_3}_{CH_3}$; NH

$C<^{H}_{O(COC_8H_5)}$; H_2C CH_2; (d); HC . CH_2 . CH_2 . CH; $N.CH_3$

dadurch unterscheidet, daß der neben dem die Benzoylgruppe tragenden gelegene Ringkohlenstoff kein verestertes Carboxyl trägt. Wie oben bemerkt, ist das Benzoylekgonin ohne anästhesierende Wirkung; es folgt daraus, daß die in Nachbarschaft stehende freie Carboxylgruppe die anästhesierende Wirkung der Benzoylgruppe aufhebt. In gleicher Weise hebt der Eintritt von Carboxyl die Allgemeinwirkung des Triacetonalkamins auf.

Hierbei ist zu bemerken, daß im Tropacocaïn eine dem Tropin isomere Base zugrunde liegt, womit im Zusammenhang steht, daß ihm keine mydriatischen Wirkungen zukommen.

---

1) H. Pauly, Liebigs Ann. Nr. 322 S. 92.

Atropin hat man als Ester der Tropasäure

$C_6H_5.CH<^{CH_2.OH}_{COOH}$ mit Tropin

$$\begin{array}{ccccc} CH_2 & - & CH & - & CH_2 \\ | & & | & & | \\ | & & N.CH_3 & & CH.OH \\ | & & | & & | \\ CH_2 & - & CH & - & CH_2 \end{array}$$

erkannt; tritt an Stelle der Tropasäure die Mandelsäure $C_6H_5.CH<^{OH}_{COOH}$, so entsteht Homatropin

$$\begin{array}{ccccc} CH_2 & - & CH & - & CH_2 \\ | & & | & & | \\ | & & N.CH_3 & & CH.O.CO.CH(OH).C_6H_5, \\ | & & | & & | \\ CH_2 & - & CH & - & CH_2 \end{array}$$

dem ebenfalls pupillenerweiternde Wirkung zukommt. Diesem wiederum entsprechen zwei Derivate des Piperidins bezw. Pyrrolidins (b)

$$\begin{array}{c} H.C - O.CO.CH(OH).C_6H_5 \\ H_2C \qquad CH_2 \\ H_3C.HC \qquad C(CH_3)_2 \\ NH \end{array}$$

Euphthalmin

$$\begin{array}{c} H_2C - CH.O.CO.CH(OH).C_6H_5 \\ (b) \\ (H_3C)_2C \qquad C(CH_3C)_2 \\ NH \end{array}$$

Eine vergleichende Untersuchung [1]) dieser Verbindungen ergab folgendes: „Die nach den Untersuchungen von Vinci [2]) durch Eucaïn b in kleinen Dosen bei Fröschen zu erzeugende erregende Wirkung habe ich bei Verwendung kleiner Dosen des Pyrrolidinderivates nicht beobachten können. Vielmehr trat alsbald neben zentraler

1) Hildebrandt, Arch. internat. de Pharmacol. Bd. VIII (1901).
2) G. Vinci, Acc. Peloritana (1898).

Lähmung die auch dem Eucaïn „b" zukommende curareartige Wirkung auf die Endigungen der motorischen Nerven ein. Hingegen kam bei weißen Mäusen sowohl wie bei Kaninchen, die von jenem Autor für Eucaïn b ebenfalls festgestellte vorübergehende Erhöhung der Reflexerregbarkeit deutlich zum Ausdruck.

Der Mandelsäureester des β-Oxytetramethylpyrrolidin hat gleich dem ihm entsprechenden Euphthalmin eine Wirkung auf die Irismuskulatur; jedoch ist die Wirkung ganz erheblich schwächer als bei dem entsprechenden Alkaloid der Piperidinreihe. Zuweilen äußert sich die Wirkung nur in einer ‚Verminderung der Erregbarkeit des sphincter iridis', insofern bei Belichtung zunächst eine Verengerung, bei weiterer Einwirkung des Lichtreizes eine — wenn auch nur mäßige — Erweiterung erfolgt. Etwas Ähnliches hat übrigens Vinci bei Verwendung von schwachen Euphthalminlösungen beobachtet.

Ob diese Erscheinung, wie Vinci will, durch reflektorische Erregung der sensiblen Endigungen des Trigeminus zu erklären ist, oder ob es sich um eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Sphincters handelt, muß dahingestellt bleiben. Hinsichtlich ihrer Allgemeinwirkung ergibt sich eine gute Übereinstimmung unter den beiden Mandelsäurederivaten. Während die Dosis 0,01 der oben besprochenen Benzoylester bei Mäusen subkutan injiciert sicher und zwar in kürzester Zeit tödlich ist, hat die entsprechende Dosis bei den Mandelsäurederivaten noch keine schädigende Wirkung; erst wesentlich größere Dosen (0,03 g) zeigten eine der oben angegebenen entsprechende Giftwirkung. Ein gleiches Verhalten zeigten Kaltblüter.

Aus dem Mitgeteilten scheint hervorzugehen, daß es für die physiologische Wirkung — wenigstens in qualitativer Hinsicht — keine wesentlichen Unterschiede ausmacht, ob im Falle der Anästhetika Benzoylester und im Falle der Mydriatika Mandelsäureester von Alkoholen

der Piperidin- oder der Pyrrolidinreihe vorliegen, und daß ferner die dem Piperidin nahekommende Allgemeinwirkung des Pyrrolidin durch Einführung entsprechender Atomkomplexe d. h. ätherifizierender Alkoholradikale in analoger Weise modifiziert werden kann und somit Pyrrolidin auch in seinen Derivaten dem Piperidin außerordentlich nahe steht."

D. Jowett und Hann[1]) geben an, daß Terebyl- und Phthalidcarboxyltropeïne, welche Laktone sind und kein aliphatisches Hydroxyl enthalten, nichtsdestoweniger deutliche Pupillenerweiterung hervorbringen und ihre physiologische Wirksamkeit verlieren, wenn sie in die entsprechenden Oxysäuren übergeführt werden.

Das o-Carboxyphenylglyceryltropeïn (I), das ein Lakton ist und ein aliphatisches Hydroxyl in der Seitenkette besitzt, welche die Carboxylgruppe enthält, ferner Isocumarincarboxyltropeïn (II) und gewisse Alkylbromide der Tropeïne und des Homatropins zeigten nur schwache mydriatische Wirkung; ihre Wirkung geht verloren, wenn man sie in die entsprechenden Oxysäuren überführt.

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix} CO - O \\ \text{I.} \quad | \\ CHOH.CH.CO\,C_8H_{14}ON \end{matrix}\right. \longrightarrow$$

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix} CO - O \\ \text{II.} \quad | \\ CH = C.CO.C_8H_{14}ON \end{matrix}\right.$$

II. entsteht aus I. durch Erhitzen auf 120—125^0, bis keine Gewichtsabnahme mehr stattfindet.

In neuerer Zeit sind in den Benzoesäureestern von Alkoholen anästhetisch wirksame Substanzen erhalten worden, die unter dem Namen **Stovaïn** und **Alypin** Anwendung finden; bei ihnen liegt der tertiäre Amylalkohol zugrunde:

1) Proceed. Chem. Soc. 22 (Ref. Chem. Centralbl. Nr. 15 Bd. I 1907).

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ C - O(C_6H_5CO) \\ H_5C_2 \quad CH_2 - N - (CH_3)_2HCl \end{array}$$

(α-Dimethylamino-β-benzoylpentanol)

$$\begin{array}{c} CH_2 - N(CH_3)_2 \\ | \\ C - O(C_6H_5CO) \\ H_5C_2 \quad CH_2 - N(CH_3)_2 . HCl \end{array}$$

(Benzoyl-tetramethyl-diamino-Äthyl-dimethyl-carbinol)

Es erscheint als sicher, daß hier die Gegenwart der Dimethylamidogruppe zum Zustandekommen der Wirkung notwendig ist. Eine ähnliche Gruppe, nämlich die Diäthylaminogruppe finden wir auch in dem als **Novocaïn** eingeführten Produkte, dem p-Aminobenzoyldiäthylaminoäthanol $C_6H_4{<}^{NH_2}_{COO} . C_2H_4N . (C_2H_5)_2$.

Der Ersatz des ringförmigen Alkamins durch das kettenförmige ändert prinzipiell nichts an der Eigenart der Wirkung.

Neuere vergleichende Untersuchungen[1]) über Cocain, Novocain, Alypin und Stovain haben gezeigt, daß bei Anwendung gleichkonzentrierter, isotonischer Lösungen im Falle der drei ersten Substanzen die Erregbarkeit des Froschischiadicus innerhalb einer Stunde auf etwas weniger als die Hälfte herabgesetzt wird. Durch Spülung mit indifferenter Flüssigkeit lassen sich diese Substanzen wieder völlig aus dem Nerven herauswaschen; am schnellsten gelingt dies beim Novocain. Beim Stovain gelingt es nicht, durch Spülung die ursprüngliche Erregbarkeit der Nerven wiederherzustellen; es

---

1) A. Laewen, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 56 (1906).

handelt sich hier um eine materielle Schädigung der Nervenstämme, wohl bedingt durch die saure Reaktion der Stovainlösung (hydrolytisch dissoziierte freie HCl). Noch empfindlicher scheinen die Gewebselemente des Menschen zu sein, da Braun[1]) nach Injektion von Alypinlösungen Gewebsschädigungen, selbst Gangrän beobachtet hat. Nach intraduraler Injektion von Stovain hat man beim Menschen Wurzelneuritiden und bleibende Lähmung beobachtet.

3. Veresterung des Hydroxyls und zentrale Wirkung.

Wie die Veresterung von Hydroxylen verändernd wirkt auf den Charakter einer Substanz, zeigt sich in ganz besonderem Maße beim **Morphium.** Das Morphin enthält bekanntlich zwei Hydroxyle, welche aber nicht von gleicher Bedeutung sind; beide können durch Säureradikale, aber nur eins durch Alkoholradikale ersetzt werden. Die Hydroxylgruppe, welche durch ein Alkoholradikal substituiert werden kann, verleiht dem Morphin einen phenolartigen Charakter. Das Säureradikal, welches in das Alkoholhydroxyl des Morphin eingetreten ist, erweist sich widerstandsfähiger als das ins Phenolhydroxyl eingetretene Säureradikal[2]). Von Hesse[3]) ist durch Erhitzen von Morphin mit überschüssigem Essigsäureanhydrid auf 85° C das Diacetylmorphin $C_{17}H_{17}NO_3 \left\{ \begin{matrix} CH_3CO \\ CH_3CO \end{matrix} \right.$ dargestellt worden. Ohne Zufuhr von Wärme geht die Reaktion vor sich bei Anwendung von Acetylchlorid[4]) in geringem Überschuß; aus dem Diacetylmorphin wird durch Kochen mit Wasser eine Acetylgruppe abgespalten, und zwar diejenige, welche am

1) Deutsche Med. Wochenschr. Nr. 42 (1905.)
2) v. Mering in E. Mercks Ber. (1898).
3) Annalen d. Chem. 222 S. 206.
4) E. Mercks Ber. S. 16 (1898).

Phenolhydroxyl sitzt, so daß dieses sich regeneriert. Auf Grund seiner Versuche kommt v. Mering zu dem Resultate, daß die Morphinderivate, welche nur ein Säureradikal im Alkoholhydroxyl enthalten, sich in ihrer Wirkung entschieden dem Morphin nähern, hingegen machen diejenigen Derivate, in welchen beide Hydroxylgruppen durch Säureradikale ersetzt sind, heftige tetanische Krämpfe. Gegen die Anwendung des als **Heroïn** bezeichneten Diessigsäureesters in der Therapie hat sich E. Harnack[1]) entschieden ausgesprochen, indem er darauf hinwies, daß es die Atmung in bedenklicher Weise schwäche und auch beim Menschen ungleich giftiger wirke wie Morphin.

Während man beim Anilin und Amidophenol durch Acetylierung zu weniger wirksamen Körpern gelangt, führt bei vielen Basen die Acetylierung zu stärker wirksamen Verbindungen; es liegt dieser Unterschied in der Art, wie das Hydroxyl mit dem basischen Atomkomplexe verbunden ist. Wenn man z. B. bei dem als Thymotinpiperidid bezeichneten Kondensationsprodukte eine Acetylgruppe ins freie Hydroxyl einführt, so wird die Wirkung abgeschwächt; hier ist das Hydroxyl nicht direkt, sondern durch Vermittelung der Imidgruppe mit dem Piperdinringe verbunden. — Andererseits wird das Aconitin entgiftet, wenn der Acetylrest aus dem Molekül abgeschieden wird[2]). Durch Eintritt des Buttersäurerestes in das Molekül der Filicinsäure (Dimethyl-Phloroglucin), wodurch das Filicinsäurebutanol entsteht, wird die spezifische Wirkung der Filixsäure zum ersten Male angedeutet[3]).

CH_3 CH_3
C
HOC COH
HC $C.CO.C_3H_7$
CO

1) Münch. med. Wochenschr. Nr. 27 u. 31 (1899).
2) Th. Cash u. R. Dunstan, Proc. Roy. Soc. 68 (1901).
3) W. Straub, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 48 (1902).

Von solchen Derivaten des Morphins, in denen der Wasserstoff des Phenolhydroxyls durch ein Alkoholradikal ersetzt ist, hat man das Methylderivat unter dem Namen **Codeïn** schon lange therapeutisch verwandt, es wirkt beim Menschen beruhigend, aber weit schwächer als Morphin, indem eine zehnmal so starke Dosis als von Morphin vertragen wird. — Am Hunde freilich ist seine Wirkung eine gänzlich andere und zwar mehr tetanische. — Die höheren Homologen wie Äthyl-, Propylmorphin wirken nach v. Mering im wesentlichen in derselben Art wie Codeïn.

Speziell Äthylmorphin (**„Dionin“**) erwies sich als vortreffliches Mittel zur Bekämpfung von Hustenreiz, während die höheren Homologen weniger sicher wirkten. Auch das Benzylmorphin (**„Peronin“**), in welchem ein aromatisches Alkyl eingetreten ist, zeigte eine beruhigende Wirkung, steht jedoch wegen seiner Schwerlöslichkeit dem Äthylderivate erheblich nach.

In Versuchen am Menschen hat H. Winternitz[1]) festgestellt, daß Codeïn und Dionin die Atmung des Menschen so gut wie unbeeinflußt lassen, während die Substitution mit Säureresten eine wesentliche Verstärkung der Atemwirkung des Morphin bewirkt.

Man hatte sich das Morphin als eine Kombination des Phenantrens mit dem Morpholinkern vorgestellt; bei der Destillation von Morphin mit Zinkstaub wird Phenantren

H H₂ CH₃ — C C C — HC CH—N—CH₂ — HC CH—O—CH₂ — C C C — H.C — HO C.OH

4) Therap. Monatsh. (1899).

erhalten. Morpholin

$$O\langle\begin{matrix}CH_2 \cdot CH_2\\ CH_2 \cdot CH_2\end{matrix}\rangle NH$$

hat Knorr aus dem Dioxyäthylamin $HN\langle\begin{matrix}CH_2 . CH_2 . OH\\ CH_2 . CH_2 . OH\end{matrix}$ durch Erhitzen mit Salzsäure auf 160⁰ erhalten. Die von Knorr dargestellten Naphthalanmorpholine (Naphthalinring mit angefügtem Ring: CH, CH, O, CH_2, CH_2, NH) sollen morphinähnliche Wirkung gezeigt haben, namentlich diejenigen, welche am Stickstoff alkyliert waren; es wäre mindestens von theoretischem Interesse, festzustellen, ob Derivate des Morpholins, in denen der Wasserstoff der Imidgruppe durch gewisse Atomkomplexe ersetzt ist, eine Änderung der physiologischen Wirkung zeigen.

Das Methylmorphimetin, in welchem der Morpholinring aufgelöst ist, soll nach Heinz[1]) nicht mehr die

$$\begin{matrix}\rangle CHOCH_2CH_2N(CH_3)_2\\ |\\ \rangle CH\end{matrix}$$

volle Morphinwirkung zeigen; es könnte dies so gedeutet werden, daß die Wirkung des Morphins gerade an die Integrität jenes Ringes geknüpft sei.

Vahlen[2]) ist von der Vermutung ausgegangen, daß der Träger der Wirkung des Morphins der in ihm enthaltene Phenantrenkern sei und war bestrebt, ein stickstoffhaltiges Phenantrenderivat aufzufinden, welches morphiumähnliche Wirkung besäße. Er fand im Morphi-

1) Knorr, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 27. S. 1144 (1894).

2) Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 47 (1902), und ebenda Bd. 50 (1903). — Hoppe-Seylers Zeitschr. Bd. 39 (1903).

genin, einem Oxamidophenantren $\begin{matrix} \diagdown C.OH \\ \| \\ \diagup C.NH_2.HCl \end{matrix}$ die Muttersubstanz von Stoffen mit morphinähnlicher Wirkung und hält die Gruppe $\begin{matrix} \diagdown C— \\ | \\ C—N= \end{matrix}$ für den Träger der Wirkung. Das durch Erhitzen des Chlorids mit Natriumacetat, Alkohol und Methylamin unter Druck erhaltene Derivat wurde unter dem Namen **„Epiosin“** arzneilich angewandt.

Wird Morphin längere Zeit mit rauchender Salzsäure auf 150° erhitzt, so entsteht unter Abspaltung von 1 Mol. Wasser **Apomorphin,** welches nach den Untersuchungen von E. Harnack[1]) schon in Dosen von einigen mgr. eine hochgradige Erregung hervorbringt, und zwar ganz besonders bei Tieren, welche nicht erbrechen; die sonst sich zeigenden Wirkungen des Apomorphins lassen eine gewisse Analogie mit denen des Morphins nicht verkennen. „Das Erregungsstadium der Morphinwirkung ist bei dem Apomorphin bedeutend prävalenter und ausgesprochener, und es folgen bei diesem am Säugetiere erst nach größeren Dosen Lähmungen gewisser Zentralorgane, während beim Morphin das Lähmungsstadium sehr bald dem Erregungsstadium folgt. Die brechenerregende Wirkung des Apomorphins ist nur ein Glied in der Reihe der Apomorphinwirkungen überhaupt, wenn auch praktisch das bedeutendste und an leicht erbrechenden Tieren das hervorragendste“ (E. Harnack).

Hinsichtlich des Phenantrens haben Versuche von P. Bergell und R. Pschorr[2]) ergeben, daß es sich dem Organismus gegenüber völlig indifferent verhält;

1) Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol. Bd. II (1874).

2) Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 38 (1903).

sie entstehen, wenn man ein Phenol und Tannin mittels Formaldehyd und Salzsäure kondensiert[1]).

Es zeigte sich, daß alle diejenigen Oxybenzyltannine keine adstringierende, wohl aber reizende Wirkung auf den Darmkanal äußern, welche an ihrem Phenolreste ein oder mehr verdeckte Hydroxyle enthalten wie die Derivate des Guayacol, Eugenol, Nerolin, Kotoin, Anisol, Phenetol, Pyrogalloldimethyläther, Resorcindiäthyläther; auch der Geschmack ist zumeist unangenehm brennend. Bei weitem die günstigste Wirkung zeigte das Thymol-tannin-methan **(Tannothymal)**[2]) und erwies sich auch bei Diarrhöen des Menschen als wirksam[3]). Ersetzt man hier die einzige reaktionsfähige Stelle im Thymolrest durch Brom, so geht die adstringierende Wirkung verloren. Abgeschwächt wird sie durch den Eintritt einer Carboxylgruppe an den Benzolkern, wie die Untersuchung des Derivates der Salizylsäure ergab. Im übrigen war die adstringierende Wirkung nur bei denjenigen Derivaten erhalten, welche wie das Phenol selbst außer der OH-Gruppe keine weiteren Gruppen am Kerne tragen oder aber an gewissen Stellen reine Alkylgruppen.

5. Freies Hydroxyl und zentrale Wirkung.

Die Wirkung des Chloralhydrats $CCl_3.CH(OH)_2$ beruht im wesentlichen auf dem Vorhandensein der Aldehydgruppe, welche im Organismus zur Alkoholgruppe reduziert wird, an die sich dann Glykuronsäure paart, wie wir durch die Untersuchungen v. Merings[4]) wissen (Urochloralsäure). Eingabe von Trichloräthylalkohol zeigt demnach die gleiche Wirkung; später wurde

1) D.R.P. 188318.

2) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 57 (1907). — Münchn. med. Wochenschr. Nr. 25 (1907).

3) O. Baumgarten, Münchn. med. Wochenschr. Nr. 25 (1907).

4) Hoppe-Seylers Zeitschr. Bd. 6 S. 480 (1882).

ganz überflüssigerweise der schon bekannte Trichlorisopropylalkohol $CCl_3.CH(CH_3).OH$ als Hypnoticum unter dem Namen **Isopral**[1]) empfohlen. Bei Hunden wirkt nach Hatcher[2]) Isopral über doppelt so stark depressorisch auf die Vasomotoren- und Respirationszentren und das Herz im Vergleich zu Chloralhydrat.

Offenbar in der Erwartung, daß eine Festlegung der Aldehydgruppe des Chlorals eine allmähliche Spaltung im Organismus bedingen würde, hat man zahlreiche Kondensationsprodukte des Chlorals mit anderen teils differenten teils indifferenten Körpern hergestellt; es zeigt sich, daß entweder die Spaltung im Organismus sehr leicht erfolgte, oder aber es traten ganz unerwartete Wirkungen — anscheinend beruhend auf individuellen Verschiedenheiten — auf. Das von Königs[3]) dargestellte Chloralacetophenon $CCl_3.CHOH.CH_2.CO.C_6H_5$ verursacht keinen Schlaf, wohl aber starke Entzündung[4]) der harnleitenden Wege. Als Ursache dieser unerwarteten Wirkung ergab sich das Auftreten von Trichloräthyliden-Acetophenon $CCl_3.CH:CH.CO.C_6H_5$, einen Körper, den Königs bereits durch Einwirkung von konzentrierter kalter Schwefelsäure auf das Kondensationsprodukt erhalten hatte. Es tritt hierbei Wasser aus unter Bildung der ungesättigten Verbindung. Das Entstehen einer ungesättigten Verbindung im Organismus war bereits früher nach Eingabe von Furfurol[5]) beobachtet, welches aus dem Organismus als Furfuracrylsäure $C_4H_3O.CH{=}CH.COOH$ ausgeschieden wird. — Ein ebenfalls unter-

1) Therap. Monatsh. Bd. 7 S. 469 ff. (1903).

2) Journ. of Amer. Assoc. Nr. 22. Ref. Deutsche med. Wchnschr. Nr. 27 (1907).

3) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 25 (1892).

4) H. Tappeiner, Arch. f. exp. Pharmakol. Nr. 33 (1894).

5) M. Jaffé u. R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 17 (1893).

suchtes Kondensationsprodukt des Chlorals aus der Fettreihe, das Chloralaceton wirkte stärker schlafmachend; doch wurde weder nachgewiesen, ob eine Spaltung in seine Komponenten erfolgt noch ob auch hier die entsprechende ungesättigte Verbindung, das Trichloräthylidenaceton $CCl_3.CH{=}CH.CO.CH_3$ entsteht.

Das **Acetophenon,** welches eine zeitlang als Schlafmittel angewandt wurde, hat man auch mit anderen Aldehyden kondensiert; so ist das von M. Scholtz[1]) dargestellte Kondensationsprodukt mit Zimtaldehyd $C_6H_5-CH{=}CH.CHO$ ohne hypnotische Wirkung[2]).

Führt man ins Acetophenon in p-Stellung eine Amidogruppe ein, so entsteht das p-Amidoacetophenon, dessen physiologische Wirkung von der des Acetophenons insofern abweicht, als erst relativ große Dosen einen Betäubungszustand hervorriefen, der auch von heftigem Muskelzucken begleitet wurde[3]). Die bei der Kondensation von p-Amidoacetophenon

$$\begin{array}{c} HC - CH \\ H_2N - C \langle \qquad \rangle C - CO - CH_3 \\ HC = CH \end{array}$$

mit Aldehyden von M. Scholtz[4]) dargestellten Körper zerfallen nach ihrer Zusammensetzung in zwei Gruppen, nämlich solche Körper, die aus 1 Molekül Amidoacetophenon und 2 Mol. Aldehyd entstanden sind, und zweitens in solche, die aus 1 Mol. Amidoacetophenon und nur 1 Mol. Aldehyd entstanden sind. Das p-Amidoacetophenon besitzt nämlich zwei Aldehyden gegenüber reaktionsfähige Gruppen, die Aminogruppe und die dem Carbonyl benachbarte Methylgruppe. In dieser Weise reagieren die meisten aromatischen Aldehyde mit p-Aminoacetophenon in alkoholischer Lösung nach Zufügung von alkoholischer Kalilösung:

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 28 S. 1730 (1895).
2) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 53 (1905).
3) H. Hildebrandt l. c. S. 87.
4) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 37 (1904).

$$2\,C_6H_5.CHO + H_2N.C_6H_4.CO.CH_3 = C_6H_5.CH:N.C_6H_4.CO.CH:CHC_6H_5 + 2\,H_2O.$$

Hingegen entstanden bei der Kondensation der je eine Phenolhydroxylgruppe enthaltenden Aldehyde: Salicylaldehyd, p-Oxybenzaldehyd und Vanillin, Produkte aus je einem Molekül Aldehyd und Aminoacetophenon z. B.: $HO.C_6H_4.CH:N.C_6H_4.CO.CH_3$.

Die der ersten Gruppe zugehörigen Kondensationsprodukte erwiesen sich als physiologisch unwirksam; nur das Kondensationsprodukt aus zwei Molekülen Piperonal und einem Molekül Amidoacetophenon

$$CH_2<^{O}_{O}>C_6H_3.CH:N.C_6H_4.CO.CH:CH.C_6H_3<^{O}_{O}>CH_2$$

und das aus je einem Molekül entstehende (bei bloßem Eingriff in die Amidogruppe):

$$CH_2<^{O}_{O}>C_6H_3.CH:N.C_6H_4.CO.CH_3$$

ließen einen Tagelang anhaltenden Lähmungszustand der hinteren Extremitäten beim Warmblüter sich entwickeln, eine Wirkung, die weder dem Amidoacetophenon noch dem Piperonal beim Warmblüter zukommt. Die lähmende Wirkung des Piperonals ist lediglich beim Kaltblüter beobachtet worden [1]); die Piperonylsäure hat diese Wirkung erst in erheblich größeren Dosen. Da nun beim Warmblüter Piperonal schnell zu dieser Säure oxydiert wird, so bewirkt es beim Warmblüter nicht einen analogen Zustand; wohl aber kann die Wirkung erfolgen, wenn die Aldehydgruppe des Piperonals wie im obigen Falle mit einem physiologisch wirksamen Atomkomplexe in Reaktion getreten ist. Dem entspricht auch der Umstand, daß die isomere Verbindung:

$$H_2N.C_6H_4.CO.CH:CH.C_6H_3<^{O}_{O}>CH_2,$$

1) H. Kleist, Schimmels Ber. 1903.

bei der die Amidogruppe intakt geblieben ist, die hypnotische Wirkung des Amidoacetophenons zeigt.

Die Gruppe „II" umfassenden Kondensationsprodukte aus Salicylaldehyd, Vanillin, p-Oxybenzaldehyd äußern im Organismus des Warmblüters eine dem p-Amidoacetophenon analoge Wirkung; sie sind wesentlich differenter als die der Gruppe „I" zugehörigen Kondensationsprodukte. Diese zeigen, in Mengen von 0,2 g jungen Ratten eingespritzt, keinerlei Wirkung; jene erzeugen tiefe Betäubung, in der die Tiere zugrunde gehen. Beim Kaninchen war auch nach Eingabe von je 2 g die betäubende Wirkung keine vollkommene. Im Harne der Tiere konnten gepaarte Glykuronsäuren nachgewiesen werden, während im Falle der Gruppe I der Harn der Tiere eine Färbung zeigte, die zumeist der der ursprünglichen Substanz entsprach. Die Eigenschaft, sich mit Glykuronsäure zu paaren, ist im Falle der Kondensationsprodukte aus p-Oxybenzaldehyd und Vanillin nicht auffällig, dagegen beim Salicylaldehyd, da bekanntlich Salicylsäure[1]) keine Paarung mit Glykuronsäure eingeht: der Amidoacetophenonrest aber befähigt — abweichend von der Carboxylgruppe im Falle der Salicylsäure — die in o-Stellung befindliche Hydroxylgruppe zur Paarung. Aus diesen Untersuchungen läßt sich der Schluß ziehen, daß der Eingriff von Aldehyden in die Amidogruppe die Wirkung des Amidoacetophenons aufhebt, daß aber die Wirkung wieder in die Erscheinung tritt, wenn die zur Reaktion kommenden Aldehyde ein freies Hydroxyl enthalten. —

Dementsprechend waren auch ohne Wirkung die von O. Kühling dargestellten Kondensationsprodukte, bei denen Acetophenon bezw. Äthoxyacetophenon als Substituenten in Dialursäure eingeführt waren.

1) H. Hildebrandt, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 43 (1904).

Sechster Abschnitt.

Beeinflussung der Wirkung von Verbindungen mit einer Imidogruppe durch Einführung von Atomkomplexen.

1. Piperidinderivate.

Eine größere Anzahl von Derivaten des **Piperidins** ist untersucht worden nach drei verschiedenen Richtungen:

1. Am Kohlenstoff alkylierte Verbindungen,
2. Am Stickstoff alkylierte Verbindungen,
3. Am Stickstoff acylierte Verbindungen.

Es zeigte sich[1]), daß die am Kohlenstoff wie am Stickstoff alkylierten Verbindungen sich qualitativ einander gleich verhalten. Am Warmblüter treten Krämpfe mehr zurück, dagegen tritt Benommenheit auf.

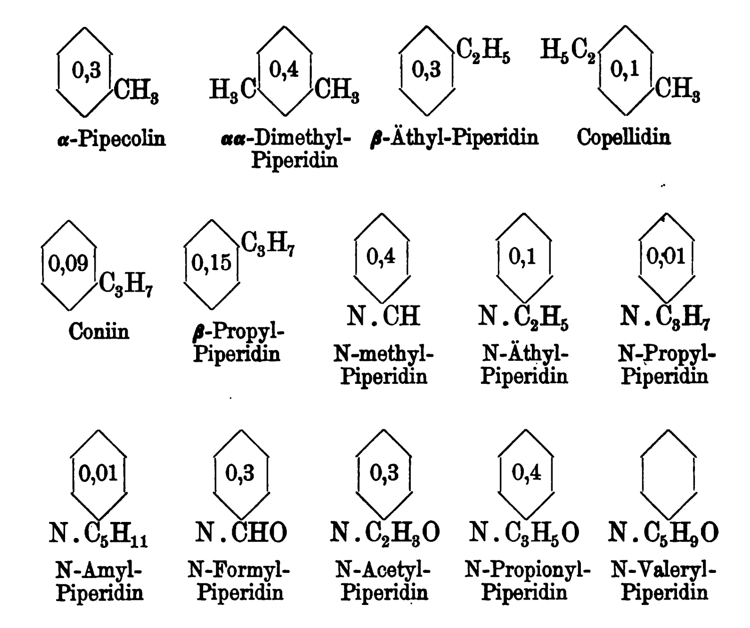
Bei den Acylderivaten treten vornehmlich Krämpfe auf, die sich beim Formylderivate bis zum Tetanus steigern. Mit steigendem Atomgewicht des aliphatischen Restes tritt eine Abschwächung der Wirkung ein; Einführung eines aromatischen Säureradikales am Stickstoff schwächt die Wirkung ab. Mit der Größe des an den Stickstoff oder Kohlenstoff[2]) tretenden Alkyls nimmt im allgemeinen die Intensität der Wirkung zu, wobei der gleiche Atomkomplex am Stickstoff eine stärkere Wirkung zeigt, als am Kohlenstoff. Folgende Tabelle zeigt die verschiedene Giftigkeit dieser Körper, wobei die Zahl angibt die pro Kilo Tier (Kaninchen) letale Menge in g:

---

1) R. u. E. Wolffenstein, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 34 S. 2408 ff. (1901).

2) Gürber, Dubois-Reymonds Arch. (1890).

CH_2
H_2C CH_2
0,5
H_2C CH_2
NH
Piperidin



Auch die Muttersubstanz des Piperidins, das Piperin, bei welchem der Imidwasserstoff durch das Radikal der Piperinsäure ersetzt ist, zeigt keine krampferregende Wirkung; es tötet nach O. Carlau[1]) unter Schwächeerscheinungen.

Piperinsäure: $CH_2{<}^{O}_{O}$ C_6H_3 CH:CH.CH:CH.COOH.

---

1) Schimmels Ber. f. 1904 S. 140, April.

Der andere im Pfeffer enthaltene Körper, welcher bei der Behandlung mit weingeistigem KOH ebenfalls, und zwar in Piperidin und Chavicinsäure gespalten wird, das Chavicin, ist nach Carlau kaum erheblich giftig.

Als Derivat des Piperidins ist auch aufzufassen das Cinchotoxin, womit W. v. Miller und Rohde[1]) eine Verbindung bezeichnet haben, welche sich bildet, wenn man **Cinchonin** in essigsaurer Lösung ca. 36 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Sie hat noch dieselbe empirische Zusammensetzung und dasselbe Molekulargewicht wie das Cinchonin; sie wird durch Oxydation mit Chromsäuremischung in Cinchoninsäure und Cincholeuponsäure[2]) gespalten. Durch Methylierung wird das Cinchotoxin übergeführt in das von Claus und Müller[3]) erhaltene Methylcinchonin.

Der Name dieses wichtigen Umlagerungsproduktes der Chinabasen war veranlaßt durch die s. Z. von mir festgestellte Tatsache, daß das Spaltungsprodukt an Giftigkeit außerordentlich zugenommen[4]) hat, ohne noch antipyretische Eigenschaften zu besitzen. Die abweichende Wirkung beruht auf der Gegenwart des β-vinyl-Piperidinrestes II.; daß eine Imidogruppe in dem Produkte enthalten ist, wurde auch durch die Darstellung einer Nitrosoverbindung nachgewiesen. Die physiologische Wirkung entspricht der gewisser weiter unten zu besprechender Piperidinderivate.

Die Bildung aus Cinchonin I haben die genannten Chemiker als eine hydrolytische Spaltung aufgefaßt, die sich im Endeffekt als eine Wasserstoffverschiebung im Sinne folgenden Schemas darstellt:

---

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 28 S. 1056 (1895).
2) Ebenda Bd. 33 S. 3214 (1900).
3) Ebenda Bd. 13 S. 2290 (1879).
4) H. Hildebrandt, Berl. Ber. Bd. 28 S. 1058 (1895).

CH_2 — C.OH — H_2 — H_2 — $\overset{H}{<}CH:CH_2$ — H_2 — N — H — CH_2 — H — H — H — H — H — N

I. Cinchonin

CH_2 — C:O — H_2 — H_2 — $\overset{H}{<}CH:CH_2$ — N — H — H — CH_2 — H — H — H — H — H — N

II. Cinchotoxin

CH_2—CH—CH.CH:CH_2
CH_2
CH_2
CH_2.CO N——CH_2
C_9H_6N H III.

CH_2—CH—CH.CH:CH_2
CH_2
CH_2
CO.CH_2 N——CH_2
C_9H_6N H IV.

Später haben W. Königs[1]) die übrigens schon von v. Miller und Rohde in Erwägung gezogene Formel III und Rabe und Ritter[2]) Formel IV vorgeschlagen, zu deren gunsten neueste Mitteilungen von W. Königs[3]) sprechen. Auch Rohde und Antonaz[4]) nehmen beim Cinchotoxin an, daß die Carbonylgruppe sich neben dem Chinolinkern befindet, und halten es ferner für nicht un-

1) Journ. f. pr. Chem. 61, 1 (1900).
2) Annalen der Chemie Bd. 350, Berl. Ber. 38 (1906).
3) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 40 S. 648 (1907).
4) Ebenda Bd. 40 S. 2329 (1907).

möglich, daß Cinchonin ein sekundärer Alkohol ist, der etwa im Sinne des Schemas:

$$\begin{array}{rcccl} & CH_2 & - & CH - & CH.CH:CH_2 \\ & | & & \dot{C}H_2 & | \\ & | & & \dot{C}H_2 & | \\ C_9H_6N.CH(OH). & CH & - & N & - CH_2 \end{array} \rightarrow$$

$$\begin{array}{rcccl} & CH_2 & - & CH - & CH.CH:CH_2 \\ & | & & \dot{C}H_2 & | \\ & | & & \dot{C}H_2 & | \\ C_9H_6N.CH(OH). & CH(OH) & & N.H & - CH_2 \end{array} \rightarrow$$

$$\begin{array}{rcccl} & CH_2 & - & CH - & CH.CH:CH_2 \\ & | & & \dot{C}H_2 & | \\ & | & & \dot{C}H_2 & | \\ C_9H_6N.C(OH). & CH & & NH & - CH_2 \end{array} \rightarrow$$

$$\begin{array}{rcccl} & CH_2 & - & CH - & CH.CH:CH_2 \\ & | & & \dot{C}H_2 & | \\ & | & & \dot{C}H_2 & | \\ C_9H_6N.CO. & CH_2 & & NH & - CH_2 \end{array}$$

in Cinchotoxin übergeht.

Als eine der Toxinspaltung der Chinaalkaloide ähnliche Reaktion fassen neuerdings L. Knorr u. Hörlein[1]) die Bildung des Oxymethylmorphimetins aus dem Oxykodein auf und bezeichnen es als Ketodihydromethylmorphimethin; der bei dieser Base als Ketonsauerstoff vorhandene O erscheint erst bei der Spaltung wieder als Phenolhydroxyl an der Brücke des Phenantrens.

Beim Molekül des **Chinins**, das besser fieberwidrig wirkt als Cinchonin, befindet sich an der mit * bezeichneten Stelle des Chinolinkernes eine Oxymethylgruppe.

1) Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. 40 S. 2034 (1907).

Auch beim Chinin hat oben genanntes Verfahren zu einer Aufspaltung geführt.

Die Vinylgruppe im Chinin und Cinchoninmolekül ist nach den Untersuchungen von R. Hunt[1]) ohne besondere Bedeutung, soweit es sich um die Toxizität dieser Substanz gegenüber Säugetieren und gewissen Infusorien handelt. Zur Untersuchung kamen folgende Verbindungen:

Chinin	$CH_3OC_9H_5NC_8H_{12}N(OH) - CH = CH_2$
Hydrochinin	$CH_3OC_9H_5NC_8H_{12}N(OH) - CH_2 - CH_3$
Oxyhydrochinin	$CH_3OC_9H_5NC_8H_{12}N(OH) - CHOH - CH_3$
Hydrochlorchinin	$CH_3OC_9H_5NC_8H_{12}N(OH) . CHCl - CH_3$.

Ersetzt man den H der Imidgruppe des Piperidins durch das Radikal der Benzoesäure, so tritt keine Steigerung der Wirksamkeit ein. Ein völlig unwirksamer Körper entsteht, wenn man Phthalimid mit Piperidin und Formaldehyd kondensiert:

$$C_6H_4\genfrac{<}{>}{0pt}{}{CO}{CO}N - CH_2 - N\langle\quad\rangle$$

Das durch Einwirkung von Halogenbenzyl auf Piperidin entstehende Benzylpiperidin zeigt keine verstärkte Wirkung gegenüber dem Piperidin selbst.

Hiernach scheinen aromatische Reste nicht imstande zu sein, die Wirkung des Piperidins zu steigern; indes hat es sich gezeigt, daß sehr wirksame Körper entstehen, wenn man Phenolreste einführt, in der Weise, daß Oxybenzylpiperidine entstehen.

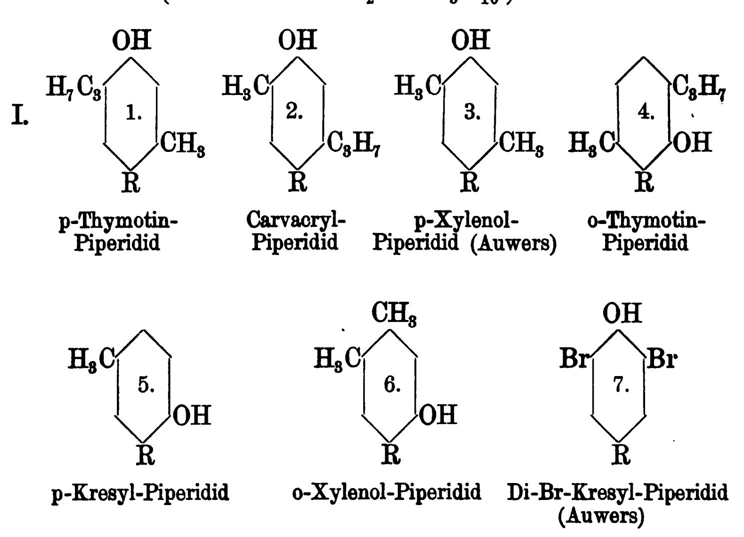
Oxybenzylpiperidine werden nach verschiedenen Methoden gewonnen; am einfachsten durch Kondensation von Piperidin und Phenolen mittels Formaldehyd[2]), wobei der Formaldehyd nicht in die Hydroxylgruppe des Phenols eingreift, sondern in den Kern; nach dem Ver-

---

1) Archiv. Internat. de Pharmacodyn. Bd. XII (1904).

2) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pharmakol. und Pathol. Bd. 44 (1900).

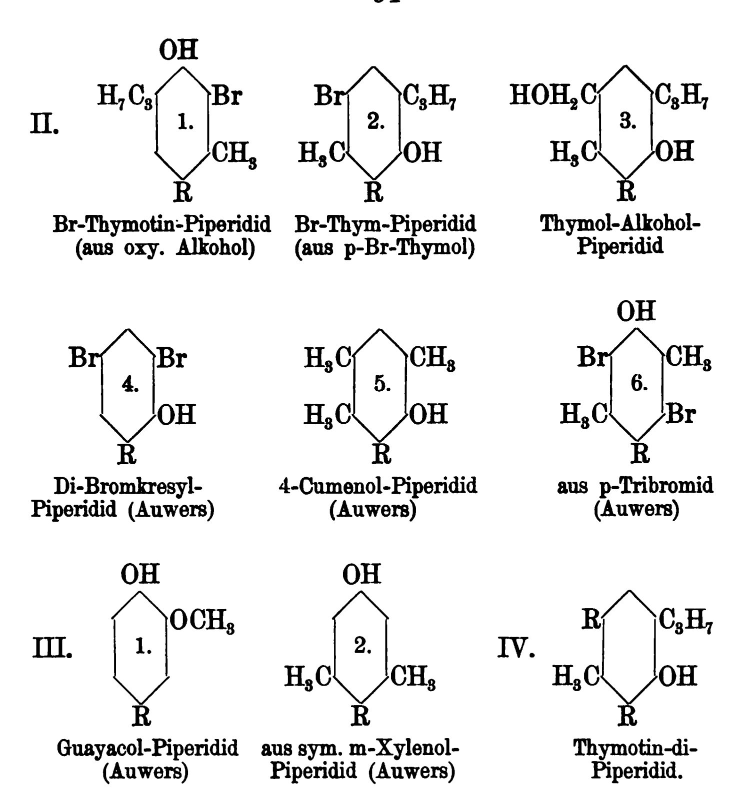
fahren von Auwers[1]) durch Kondensation von Piperidin mit substituierten Oxybenzylbromiden; endlich durch vorhergehende Kondensation eines Phenolalkohols mit Piperidin und Formaldehyd und nachträgliche Abspaltung der in Carboxyl übergeführten Alkoholgruppe[2]). Es hat sich nun herausgestellt, daß nicht allen in dieser Weise dargestellten Oxybenzylpiperidinen die gleiche physiologische Wirkung zukommt. Die stärkste Wirkung zeigt diejenige Gruppe (I), deren Vertreter die p-Stellung oder eine der beiden o-Stellungen zum Hydroxyl im Benzolkern frei haben; die m-Stellung zum Hydroxyl hat nur dann einen Einfluß auf die physiologische Wirkung — im verstärkenden Sinne —, wenn beide m-Stellungen unbesetzt und dem Methylenpiperidinreste benachbart sind, wie bei Base 7 Serie I. — (R bedeutet: $CH_2—NC_5H_{10}$.) —



---

1) Auwers und Büttner, Liebigs Annalen Bd. 302 S. 146. — F. Winternitz, In.-Diss. Greifswald 1903. — Auwers, Liebigs Annalen Bd. 344 (1906).

2) H. Hildebrandt, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 43 (1904).



Die Verbindungen der Serie II besitzen keine akute physiologische Wirkung; vergleicht man die Körper beider Serien nach ihrem chemischen Bau, so treten in einer bestimmten Hinsicht bemerkenswerte Unterschiede zutage. Die Basen der Reihe „I" haben eine ortho- oder die para-Stellung zum Hydroxyl unbesetzt; Substanz 7 hat beide Meta-Stellungen zum Hydroxyl frei, und zwar sind beide dem Methylen-Piperidinreste benachbart. — Die Körper der Serie „II" unterscheiden sich insofern von denen der Serie „I", als dort sämtliche o- und p-Stellungen zum Hydroxyl durch gewisse Atomkomplexe oder Atome besetzt sind. In Fall „4" sind zwar beide

meta-Stellungen zum Hydroxyl frei, jedoch nur eine davon ist dem Methylenpiperidinreste benachbart. Bei den Verbindungen der Reihe „III“ sind in 1 beide dem Methylenpiperidinreste benachbarten Meta-Stellungen frei und außerdem eine o-Stellung zum Hydroxyl; in Fall „2“ sind beide ortho-Stellungen zum Hydroxyl frei. Diese Base zeigte eine ganz besonders schwache Wirkung[1]); dieses sehr auffällige Ergebnis ist so zu deuten, daß die eine freie ortho-Stellung — wenigstens in physiologischer Hinsicht — die andere beeinträchtigt. Bei Base „1“ der Reihe „III“ ist die Wirkung zwar stärker als die der Base „2“, bleibt aber doch erheblich hinter der Wirkung der Basen aus Reihe „I“ zurück. Dieses Verhalten zeigt, daß die eine freie ortho-Stellung einerseits und die beiden, dem Methylenpiperidinreste benachbarten freien Meta-Stellungen andererseits sich in analoger Weise beeinträchtigen; letztere haben nämlich, wie oben betont wurde, den gleichen Einfluß wie eine freie o-Stellung, vorausgesetzt, daß sie dem Methylenpiperidinreste benachbart sind (cf. Nr. 7 Reihe I). Diese letzteren Ergebnisse können auch so ausgedrückt werden: Kondensationsprodukte aus Piperidin und Phenolen mittels Formaldehyd, welche zwei reaktionsfähige Stellen am Benzolringe enthalten — die beiden dem Methylenpiperidinreste benachbarten Meta-Stellungen als Einheit gedacht — erfahren eine Verstärkung der physiologischen Wirkung, wenn man die eine von beiden durch ein Alkoholradikal oder ein Halogen ersetzt.

Aus dem Verhalten dieser besprochenen Oxybenzylpiperidine geht das eine mit Sicherheit hervor, daß nicht die Hydroxylgruppe schlechthin als Träger der Wirkung aufzufassen ist, sondern daß die Konfiguration des aromatischen Kernes von maßgebendem Einfluß ist.

---

1) H. Hildebrandt, Annalen d. Chemie Bd. 344 (1906).

Es ist durchaus nicht wahrscheinlich, daß Atomkomplexe jeder Art, welche an die reaktionsfähigen Stellen des aromatischen Kerns herantreten, die Wirkungsintensität beeinflussen werden; so zeigt das Thymotindipiperidid[1]), in welchem zwei Methylenpiperidinreste vorhanden sind (Nr. IV) die Giftwirkung des Piperidins in vollem Umfange; es wurde erhalten durch Einwirkenlassen molekularer Mengen von Piperidin und Formaldehyd auf o-Thymotinpiperidid. Die am Kohlenstoff alkylierten Piperidine zeigen, wie bereits erwähnt wurde, eine wesentliche stärkere physiologische Wirkung als Piperidin selbst; führt man aber in den Piperidinring der Oxybenzylpiperidine eine Alkylgruppe ein, so ergibt sich eine Abschwächung der Wirkung. Besonders deutlich kam dieser Einfluß der Methylgruppe beim Thymotin-α-Methylpiperidid zum Ausdruck, weniger bei dem entsprechenden Carvakrylderivate, so daß man diese Verschiedenheit auf die verschiedene Stellung der Methyl- und Isopropylgruppen im aromatischen Anteile der Basen zurückführen muß.

Noch deutlicher kam die Abnahme der Giftigkeit beim Thymotincopellidid zum Ausdruck, von dem 5,7 mgr in 21 Stunden bei einer weißen Maus tödlich wirkten, während beim Thymotinpiperidid 4,8 mgr bereits in 40 Minuten tödlich wirkten[2]).

Auch mit Coniin[3]) gelingt es, Phenole mittels Formaldehyd und alkoholischem Kali als Kondensationsmittel zu kondensieren, wenn man in der beim Pipecolin bewährt gefundenen Weise verfährt. Mit Thymol erhält man dann eine bei 107° schmelzende Base, die in derben, flachen, unregelmäßig geformten Kristallen erhalten wird. Diese Base zeigt eine noch geringere Giftigkeit als das isomere Thymotincopellidid (cf. oben), indem die entsprechende

1) H. Hildebrandt, Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 43 (1904).

2) H. Hildebrandt, l. c. S. 319.

3) Diese Versuche wurden anderwärts noch nicht publiziert.

Dosis erst nach 4 Tagen tödlich wirkte. 0,02 g wirkten bei einer weißen Maus unter heftigen Krämpfen in $1^1/_2$ Stunden tödlich. Die Einführung der Propylgruppe in die α-Stellung zum Stickstoff beim Thymotinpiperidid bewirkt demnach eine Verminderung der Giftwirkung; andererseits führt beim Coniin der Ersatz des Wasserstoffs der Imidgruppe durch den Thymylmethylenrest keinerlei Verstärkung der Wirkung herbei. Das analoge Verhalten zeigt das unlängst von mir untersuchte N-Äthylconiin[1]), das an Giftigkeit das Coniin nicht übertrifft.

Dem entsprechend erwies sich mir Methyl-Cinchotoxin als weniger giftig wie Cinchotoxin.

Dibromkresyl-α-Methylpiperidid[2]), durch Reaktion von Dibrom-o-Kresylbromid mit 2 Molekülen Pipecolin gewonnen, erwies sich als gänzlich unwirksam; es geht hieraus hervor, daß auch für die höher alkylierten Piperidinbasen das Gesetz gilt, daß nur die eine freie o- oder p-Stellung zum Phenolhydroxyl enthaltenden Basen im Organismus wirksam sind.

Von biochemischem Interesse ist der Umstand, daß bei allen diesen Basen sich das Molekül der Glykuronsäure an das freie Hydroxyl anlagert, daß aber eine Methylierung am Stickstoff nur bei den physiologisch wirksamen Basen nachweisbar ist, wodurch sie in neutral reagierende Verbindungen übergehen.

2. Sekundäre Imine der Fettreihe.

Bei den nahen Beziehungen, welche zwischen den zyklischen Iminen und den sekundären Iminen der Fettreihe bestehen, mußte es von Interesse sein, festzustellen, ob hier die entsprechenden Veränderungen zu analogen Unterschieden in der physiologischen Wirkung führen.

---

1) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol. Bd. 53 S. 78 (1905).

2) H. Hildebrandt, Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 43 (1904).

Über die Wirkungsweise des niedrigsten Vertreters dieser Körperklasse liegen Untersuchungen von E. Nebelthau[1]) vor, welcher fand, daß Dimethylaminchlorhydrat in einer Dosis von 4 g beim Kaninchen einen dyspnoischen Zustand, später Schlaffheit erzeugt. Diese Dosis ist bei Diäthylamin ohne akute Wirkung[2]); immerhin verursachte subkutane Injektion von 2,7 g Diäthylaminchlorhydrat starke Steigerung der Reflexe, dann Taumeln, schließlich völlige Betäubung. Die Wirkung des Dipropylamins ist eine nahezu zehnmal so starke; am Kaninchen bewirkten bereits 0,3 g subkutan hochgradige Aufgeregtheit. Katzen zeigen besonders gut das schon beim Valerdiäthylamid (**„Valyl“**) von anderer Seite[3]) beobachtete Bild der Amidwirkung. Diisobutylamin zeigt analoge starke Giftwirkung. Das am stärksten wirksame Produkt der Reihe ist Diisoamylamin; in einer Menge von 0,24 g löste es bei einem großen Kaninchen (2800 g) einen starken Krampfanfall der Kaumuskeln aus und heftige allgemeine Erregung und Dyspnoe; nach etwa 2 Stunden gingen die Erscheinungen vorüber. Diese Amidwirkung erinnert in manchen Punkten an die von E. Harnack[4]) studierte Apomorphinwirkung am Kaninchen; die Erregung ist hier freilich eine noch viel hochgradigere.

Über den Einfluß des Ersatzes des Imidwasserstoffes beim Dimethylamin durch Reste der aromatischen Reihe liegen Untersuchungen von E. Nebelthau[5]) vor, welche allerdings von einem anderen Gesichtspunkte aus unternommen wurden; er untersuchte die Veränderung der Wirkung des Benzamid durch Ersatz eines oder beider H-Atome des Ammoniakrestes durch Methyl oder Äthyl.

1) Arch. f. exp. Parmakol. u. Pathol. Bd. 36 S. 465 (1895).
2) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 54 (1905).
3) H. Kionka, Arch. de Pharmacodyn. Bd. 13 (1904).
4) Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol. Bd. 2 (1874).
5) Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol. Bd. 36 (1895).

„Nach Einführung der Methyl- resp. Äthylgruppe an Stelle eines oder beider H-Atome der Amidogruppe tritt die narkotische Wirkung des Benzamid und des Salicylamid mehr und mehr zurück, während sich bei genügend großen Gaben ein der Wirkung des Ammoniak und des Strychnin vergleichbarer Symptomenkomplex einstellen kann.“ Nebelthau.

Die Wirkung des Dimethylbenzamid äußerte sich beim Kaninchen (2050 g) allerdings erst nach subkutaner Injektion von drei Dosen à 0,5 g. Bei Diäthylbenzamid machte die Dosis von 3 g subkutan heftige Wirkung. Da nach meinen Erfahrungen bereits 2 g Diäthylaminchlorhydrat die gleiche Wirkung hat, so ist der Schluß zu ziehen, daß der Ersatz des H der Imidgruppe des Diäthylamins durch das Radikal der Benzoësäure die physiologische Wirkung nicht verstärkt. Während Nebelthau von den ein Hydroxyl am Benzolkern tragenden Amiden nur das Salicylamid $C_6H_4OHCONH_2$ untersucht hat, liegt aus neuerer Zeit eine Untersuchung von P. Harras[1]) vor, der das Salicyläthylamid und das Salicyldiäthylamid $C_6H_4OHCON(C_2H_5)_2$ untersucht hat. Namentlich letzteres hat für unsere Betrachtung Interesse. Die Wirkung dieses Amides entspricht vollständig der des Thymylmethylendiäthylamid[2]), das durch Einwirkung von Diäthylamin, Formaldehyd, Thymol gewonnen wird; es kommt zu einem Zustande hochgradiger Erregtheit mit beschleunigter Atmung. Die Wirkung tritt bereits nach Darreichung einer Dosis ein, welche im Falle des Diäthylamins trotz des kleineren Moleküls noch ohne Wirkung ist. Der prinzipielle Unterschied bei beiden Verbindungen besteht ja auch nur darin, daß in dem einen Falle eine CO-, in dem anderen eine CH_2-Gruppe den Benzolrest mit dem Diäthylaminreste verbindet. Gemeinsam ist beiden das

1) Archives internat. de Pharmacodyn. Bd. 11 (1903).

2) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol. Bd. 54 (1905).

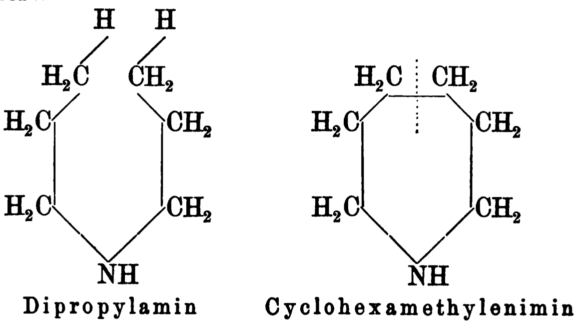
Hydroxyl am Benzolkern, welches offenbar in ähnlicher Weise wie bei den zyklischen Iminen die Steigerung der Wirksamkeit des Diäthylamins bedingt.

Ersatz des H der Imidgruppe des Diäthylamin durch Reste der Fettsäurereihe ist je nach der Größe des Moleküls von verschiedener Wirkung. Acetyldiäthylamid zeigt im Vergleiche zu Diäthylamin eine schwächere Wirkung; bei Propionyl- und Butyryldiäthylamid ist die Wirkung schon stärker; am intensivsten wirkt Valeryldiäthylamid („Valyl").

Beim Dipropylamin wird eine wesentliche Verstärkung der Wirkung durch Einführung des Thymylmethylen-Restes nicht hervorgerufen.

Einführung von Acetyl schwächt die Wirkung des Dipropylamins nicht ab; die durch Einführung der höheren Homologen erhaltenen Produkte sind ebenfalls heftige Krämpfe erregende Körper.

Einführung des Thymylmethylenrestes in das Diisobutylamin hatte eine erhebliche Abnahme der Intensität der Wirkung zur Folge. Hingegen setzen die Radikale der aliphatischen Säuren nicht die Intensität der Wirkung des Diisobutylamins herab. Die Herabsetzung der Giftwirkung des Diisobutylamid durch den Eintritt des Thymylmethylenrestes steht in Analogie zu dem Verhalten alkylierter Piperidine, wo der gleiche Atomkomplex bei seinem Eintritt ebenfalls die Intensität der Wirkung vermindert.



Dipropylamin   Cyclohexamethylenimin

HH

H_2C CH_2

H_3C CH_3

HC CH

H_2C CH_2

NH

Diisobutylamin

Bei den Derivaten des Diisoamylamins, welche Radikale der aliphatischen Reihe enthalten, machte sich bei Kalt- und Warmblütern ein verschiedenes Verhalten bemerkbar; während Frösche durch die Dosis 0,03 in völlige Lähmung versetzt wurden, war diese verhältnismäßig große Dosis bei der Maus noch ohne Wirkung; auch Kaninchen waren weniger empfindlich gegenüber den Diisoamylderivaten. Je größer der aliphatische Säurerest im Molekül war, um so geringer war die Wirkung.

Diese Untersuchungen zeigen, daß die Amidwirkung durch verschiedene Atomkomplexe verursacht werden kann, wenn sie einen Wasserstoff eines sekundären Amins ersetzen, daß aber die Intensität der Wirkung ferner davon abhängig ist, welche anderen Atome oder Atomkomplexe die beiden anderen Valenzen des Stickstoffs binden. Prinzipiell scheinen die kettenförmigen Imine auch in ihren Derivaten sich den zyklischen analog zu verhalten, wenn auch die Qualität der physiologischen Wirkung Abweichungen erkennen läßt.

Unlängst habe ich bei Ersatz des H der Imidgruppe des Dimethylamin durch den β-Naphtylmethylenrest[1]) eine erhebliche Verstärkung der Wirkung[2]) festgestellt. Wenn man berücksichtigt, daß die Anzahl der Methylgruppen sicher von Bedeutung

$CH_2 . N . (CH_3)_2$

OH

1) K. Auwers u. A. Dombrowski, Liebigs Ann. 344 S. 290 (1906).
2) H. Hildebrandt, Beitr. z. chem. Physiol. Bd. 9 S. 479 (1907).

ist, so dürfte sich eine ältere Beobachtung von Harnack[1]) erklären, wonach dasjenige Erythrophlein, welches bei der Spaltung eine pyridinartige Base lieferte, eine Picrotoxinwirkung zeigte, nicht aber dasjenige, welches Methylamin lieferte.

Siebenter Abschnitt.

Änderungen des Charakters der Wirkung von Verbindungen durch Einführung von Alkylgruppen.

1. Verbindungen mit an Sauerstoff gebundenen Alkylgruppen.

Den Einfluß von Alkylen auf die Wirkungsart von Verbindungen haben wir wiederholt kennen gelernt; meistenteils war es die Alkyloxygruppe, um die es sich handelte. Die krampferregende Wirkung des Guaycols geht völlig verloren, wenn man auch in das freie Hydroxyl eine Methylgruppe einführt: Veratrol; das Äthylveratrol, Diäthylbrenzkatechinäther bewirkt bereits intensive Betäubung.

Eine nennenswerte Giftigkeit kommt nur dem Monomethylphloroglucin zu; es macht Erscheinungen „zentralnervöser Natur“.

Dimethylphloroglucin bringt erst in erheblich größeren Dosen analoge Wirkung hervor; Trimethylphloroglucin sowie Phloroglucin sind ganz unwirksam. Die Wirkung steht also im Zusammenhang mit dem Eintritt eines Methyls in das Phloroglucin, jedoch mit der Besonderheit, daß sie mit dem Eintritt mehrerer Methylgruppen wieder vernichtet wird: W. Straub[2]).

1) Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol. Bd. 15 S. 403 ff. (1882). — Arch. d. Pharmazie Bd. 234 S. 561 ff. (1896).

2) Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol. Bd. 48 (1902).

Führt man in eine Hydroxylgruppe der Schwefelsäure ein Alkyl ein, so entstehen Körper, die keine physiologische Wirkung zeigen; methylsulfonsaures und äthylsulfonsaures Na: $SO_2<^{OCH_3}_{ONa}$ und $SO_2<^{OC_2H_5}_{ONa}$ sind ohne jede Wirkung. Diese Verbindungen entsprechen der Phenylschwefelsäure: $SO_2<^{OC_6H_5}_{OH}$, welche im Organismus nach Eingabe von Phenol entsteht und ebenfalls unwirksam ist. Zu unterscheiden sind hiervon die Phenolsulfosäure $C_6H_4<^{OH}_{SO_3H}$ und die Äthylsulfosäure $C_2H_5.SO_3H$, in denen der S direkt mit C verbunden ist, denen ebenfalls keine physiologische Wirkung zukommt. Schwefelsäurediäthyläther bewirkt einen deutlichen Schwächezustand, ohne aber vollständige Betäubung herbeizuführen; stark krampferregend und lokal ätzend wirkt der Dimethyläther[1]) (Dimethylsulfat). Eine wesentliche Verstärkung der Wirkung kann eintreten, wenn an Stelle einer Alkylgruppe der Phenylrest tritt.

I.

$SO_2<^{OCH_3}_{O-C_6H_4-O.CH_3}$	$SO_2<^{OCH_3}_{O-C_6H_3(O.CH_3)-CH_3}$	$SO_2<^{OCH_3}_{O-C_6H_4-O.C_2H_5}$
Methylguaycolschwefelsäure	Methylschwefelsäurekreosol	Monoäthylbrenzkatechinschwefelsäuremethyläther

II.

$SO_2<^{OC_2H_5}_{O-C_6H_4-O.CH_3}$	$SO_2<^{OC_2H_5}_{O-C_6H_4-O.CH_3}$	$SO_2<^{OC_2H_5}_{O-C_6H_4-O.C_2H_5}$
Guayacolsulfonsäureäthylester	Methylresorcinschwefelsäureäthylester	Monoäthylbrenzkatechinschwefelsäuremethyläther

Die Verbindungen der Reihe „I" bewirken intensive Betäubung, diejenigen der Reihe „II" sind ohne Wirkung; es ist in hohem Grade bemerkenswert, daß hier die Einführung der Methylgruppe ins Hydroxyl einer Phenyl-

1) S. Weber, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 47 (1902).

schwefelsäure die Wirksamkeit bedingt, die Einführung von Äthyl dagegen nicht.

Äthyl- und Methylkohlensäureguayacoläther unterscheiden sich gleichfalls in der Weise, daß das Methylderivat eine stärkere Wirkung zeigt; immerhin ist der Unterschied bei weitem nicht so beträchtlich wie bei den Sulfonsäureestern.

$$CO<^{OCH_3}_{OC_6H_4OCH_3} \qquad CO<^{OC_2H_5}_{OC_6H_4OCH_3}$$

Methylkohlensäure-guayacoläther — Äthylkohlensäure-guayacoläther

Kohlensäurediäthyläther indes hat eine wesentlich nachhaltigere Wirkung als der Methyläther.

$$CO<^{OC_2H_5}_{OC_2H_5} \qquad CO<^{OCH_3}_{OCH_3}$$

Noch ausgesprochener zeigt sich dies beim Imidokohlensäurediäthyläther $NH<^{COOC_2H_5}_{COOC_2H_5}$, welchem bereits erhebliche betäubende Eigenschaften zukommen, während der entsprechende Methyläther unwirksam ist. Es ist also hier der gleiche Unterschied vorhanden wie bei Methyl- und Äthylurethan, aus welchem man sich letztere Körper entstanden denken kann.

$$CO<^{OC_2H_5}_{NH_2} \qquad CO<^{OCH_3}_{NH_2}$$

Führt man in die Amidogruppe des Urethans einen carboxylhaltigen Rest ein, so wird die hypnotische Wirkung aufgehoben; selbst wenn man das Carboxyl durch Äthyl verestert, kehrt die Wirkung nicht wieder.

$$CO<^{NH.CH_2.COONa}_{OC_2H_5} \ (1) \qquad CO<^{NH.CH_2.COOC_2H_5}_{OC_2H_5} \ (2)$$

Urethanessigsaures Natrium (1) ist ein ganz indifferenter Körper; Glycinurethanester (2) erzeugt nur vorübergehende Schwäche.

In dem als **„Hedonal"** eingeführten Methylpropylcarbinolurethan $CO<^{NH_2}_{OCH_3CH.C_3H_7}$ liegt ein Urethan vor,

das man sich durch Einführung einer Propylgruppe ins Äthylurethan entstanden denken kann.

$$CO(NH_2)_2 + C_2H_5OH = NH_3 + CO(OC_2H_5)NH_2$$

Harnstoff + Äthylalkohol = Ammoniak + Äthylurethan.

$$CO(NH_2)_2 + CH_3.CHOH.CH_2.CH_2.CH_3 =$$

Harnstoff + Methylpropylcarbinol =

$$NH_3 + CO(OCH_3.CHC_3H_7).NH_2$$

Hedonal.

Für die bisher betrachteten Verbindungen ist es charakteristisch, daß die Alkylgruppe in Verbindung mit Sauerstoff sich befindet. Zu dieser Klasse gehört auch der gewöhnliche Äther $O<^{C_2H_5}_{C_2H_5}$.

2. Verbindungen mit an Kohlenstoff gebundenen Alkylgruppen.

Bei ihren Studien über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und hypnotischer Wirkung in der Reihe der Alkohole sind zuerst Schneegans und v. Mering[1]) auf gewisse Gesetzmäßigkeiten gestoßen, die später bei anderen Reihen von Verbindungen ihre Bestätigung gefunden haben.

Primärer Alkohol	Sekundärer Alkohol	Tertiärer Alkohol
CH_3-OH	$CH_3 \\ CH_3 > CHOH$	$(CH_3)(CH_3)(CH_3) > C-OH$
Methylalkohol	Dimethylcarbinol (Sekund. Propylalkohol)	Trimethylcarbinol (Tert. Butylalkohol)

Es ergaben sich folgende Resultate: $(CH_3)(CH_3)(C_2H_5) > C-OH$.
Amylenhydrat

„Die primären Alkohole wirken weniger narkotisch als die sekundären, die sekundären weniger als die tertiären. Die Alkohole wirken im allgemeinen um so stärker, je länger die unverzweigte Kette von Kohlenstoffen ist, die

1) Therapeut. Monatsh. (1892).

sie enthalten. Bei den tertiären Alkololen ist die Wirkung abhängig von der Art der Alkoholradikale, welehe mit dem tertiären Kohlenstoffatom verbunden sind; ist nur das Radikal Methyl vertreten wie beim Trimethylcarbinol, so ist die Wirkung eine relativ schwache, größer ist sie, wenn ein Äthyl eintritt, und nimmt zu mit der Anzahl der mit dem tertiären Kohlenstoff verbundenen Äthylgruppen.“

Nach den Untersuchungen von P. Grützner[1]) macht sich die zuerst erregende und erst später lähmende Wirkung des Alkohols auch hinsichtlich des Gewebes der Nerven und Muskeln sowie des Flimmerepithels bemerkbar. Die bei der Untersuchung molekularer Mengen der primären Alkohole in dieser Hinsicht erhaltenen Unterschiede waren ganz erhebliche. In sensiblen Nerven trat Unempfindlichkeit für elektrische Reizung bei der Anwendung verdünnter Lösungen der verschiedenen Alkohole nach 3 bis 4 Stunden in steigender Giftigkeitsskala auf:

Methylalkohol	=	1
Äthylalkohol	=	3
Propylalkohol	=	18
Butylalkohol	=	36
Amylalkohol	=	120

Noch größer waren die Unterschiede bei der Prüfung der Geschmackswirkung auf die menschliche Zunge:

Methylalkohol	=	1
Äthylalkohol	=	3
Propylalkohol	=	30
Butylalkohol	=	90
Amylalkohol	=	225.

Hinsichtlich der Allgemeinwirkung der Alkohole scheint freilich eine analoge Gesetzmäßigkeit nicht zu bestehen, wie die Untersuchungen von J. Pohl[2]) zeigen. Während

1) P. v. Grützner, Der Alkoholismus Heft 1 (1906).
2) Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol. Bd. 31 S. 281 (1893).

ein Hund bei Darreichung von Äthylalkohol nach mehrstündigem Schlaf in anscheinend normalem Zustande erwacht, ist dies beim Methylalkohol nicht der Fall, sondern der Schlaf dauert mit kurzen Unterbrechungen noch am nächsten Tage an, ja selbst am übernächsten Tage ist er bewegungsunlustig, träge und schlafsüchtig. Bei chronischer Vergiftung von Hunden mit Alkoholen ergab sich, daß Methylalkohol sogar gefährlicher war als die höheren Homologen; es kam zu einer intensiven Verfettung der Leber, und es gelang nur wenige Wochen die Tiere am Leben zu erhalten, während Amylalkohol in größeren Dosen ohne Nebenwirkung vertragen wurde!

In der Reihe der Fettsäuren zeigt sich mit zunehmendem Molekulargewichte eine noch progressivere Abnahme der Giftigkeit, wie in Versuchen gefunden wurde, die auf Veranlassung von Harnack an Fröschen angestellt wurden.

Wenn Harnstoff durch Alkylgruppen substituiert wurde, so entstanden unwirksame Körper wie Äthylharnstoff $CO<^{NH(C_2H_5)}_{NH_2}$; dagegen entstanden wirksame Derivate, wenn die Substitution mit tertiären Alkoholradikalen stattfand; sehr wirksam war der tertiäre Triäthylharnstoff $CO<^{NH.C(C_2H_5)_3}_{NH_2}$. Das Wesentliche also ist, daß Äthylgruppen nur dann eine hypnotische Wirkung entfalten, wenn sie am Kohlenstoff stehen; freilich kommt es daneben auf die sonstige Struktur des Moleküls wesentlich an. Daß folgende Körper

$$\frac{C_2H_5}{C_2H_5}>CH.COOH \quad \text{Diäthylessigsäure}$$

$$\frac{C_2H_5}{C_2H_5}>C<\frac{COOH}{COOH} \quad \text{Diäthylmalonsäure}$$

ohne hypnotische Wirkung sind, kann nicht besonders auffällig sein, eher schon, daß nach E. Fischer und

v. Mering[1]) die entsprechenden Amide ebenfals unwirksam sind.

$$\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!>\!CH.CO-NH_2 \quad \text{Diäthylacetamid}$$

$$\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!>\!C\!<\!\begin{matrix} CO-NH_2 \\ CO-NH_2 \end{matrix} \quad \text{Diäthylmalonamid.}$$

Offenbar muß man, um beim Diäthylacetamid einen wirksamen Körper zu erhalten, noch den restierenden Wasserstoff am Methankohlenstoffe durch ein wirksames Radikal ersetzen. Tatsächlich ist $\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!>\!CBr.CO-NH_2$ unter dem Namen **„Neuronal"**[2]) eingeführt worden und wird als Hypnotikum verwandt.

Zu wesentlich wirksameren Substanzen gelangten die genannten Autoren, wenn sie nicht die Amide, sondern die Harnstoffderivate der Alkylessigsäure und der Alkylmalonsäure untersuchten.

$$\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!>\!CH-CO-NH-CO-NH_2 \quad \text{Diäthylacetylharnstoff}$$

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!>\!C\!<\!\begin{matrix} CO-NH \\ CO-NH \end{matrix}\!>\!CO \quad \text{Dimethylmalonylharnstoff}$$

$$\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!>\!C\!<\!\begin{matrix} CO-NH \\ CO-NH \end{matrix}\!>\!CO \quad \text{Diäthylmalonylharnstoff}$$

$$\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!>\!C\!<\!\begin{matrix} CO-NH-CO.NH_2 \\ COOH \end{matrix} \quad \text{Diäthylmalonsäureureïd}$$

$$\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!>\!C\!<\!\begin{matrix} CO-N-CH_3 \\ \quad >CO \\ CO-NH \end{matrix} \quad \text{C-Diäthyl-N-Methylmalonylharnstoff}$$

$$\begin{matrix} C_3H_7 \\ C_3H_7 \end{matrix}\!>\!C\!<\!\begin{matrix} CO-NH \\ CO-NH \end{matrix}\!>\!C=NH \quad \text{Dipropylmalonylguanidin}$$

$$\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!>\!C\!<\!\begin{matrix} CO-NH \\ CO-NH \end{matrix}\!>\!CS \quad \text{Diäthylmalonylthioharnstoff.}$$

Die Wirkung dieser Körperklasse ist geknüpft an die Äthylgruppe am Kohlenstoff; sie fehlt beim Dimethylderivate ganz, wird recht stark beim Diäthylderivate

1) E. Fischer u. v. Mering, Therapie der Gegenwart (1903).
2) E. Schultze u. Fuchs, Münchn. med. Wochenschr. (1904).

(Veronal) und erreicht ihren Höhepunkt beim Dipropylderivate **(Proponal)**. Beim Diäthylmalonsäureureïd ist der N-haltige Ring durch einfache Wasseranlagerung aufgespalten, was genügt, um die Unwirksamkeit herbeizuführen. Auffallend ist die Giftigkeit des N-Methylmalonylharnstoffes; dieses erinnert an den bekannten physiologischen Unterschied zwischen Acetanilid und seiner Methylverbindung (Exalgin) oder zwischen Phenacetin und Methylphenacetin. Wird der Sauerstoff des Harnstoffrestes durch die NH-Gruppe ersetzt, so schwindet die Wirkung, Ersatz des O durch Schwefel macht die Substanz giftig.

Ähnliche Gesetzmäßigkeiten sind bereits früher durch Baumann und Kast[1]) in der Reihe der Sulfone festgestellt worden. Diese Autoren zeigten, daß die Wirkung der einzelnen Disulfone durch die Anzahl der in ihnen enthaltenen Äthylgruppen bedingt ist. So ist Dimethylsulfondimethylmethan $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>C<\begin{matrix}SO_2CH_3\\SO_2CH_3\end{matrix}$ ohne jede Wirkung, während die stärkste Wirkung unter allen Disulfonen zeigt Diäthylsulfondiäthylmethan $\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}>C<\begin{matrix}SO_2C_2H_5,\\SO_2C_2H_5,\end{matrix}$ **Tetronal. Trional** ist: Diäthylsulfonäthylmethylmethan. Keinen Unterschied hingegen bedingt es, ob die Äthylgruppen am Sulfonreste stehen wie beim **Sulfonal** oder direkt am Kohlenstoffe wie beim Dimethylsulfondiäthylmethan $\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}>C<\begin{matrix}SO_2CH_3\\SO_2CH_3\end{matrix}$.

Nach Diehl sind auch stark wirksam:

Diisopropylsulfondimethylmethan $$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>C<\begin{matrix}SO_2-CH<\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\\SO_3-CH<\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\end{matrix}$$

Diisobutylsulfondimethylmethan $$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}>C<\begin{matrix}SO_2.CH_2.CH<\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\\SO_2.CH_2.CH<\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\end{matrix}$$

1) Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 14 (1890).

dagegen nicht das in kaltem Wasser unlösliche

Diisoamylsulfondimethylmethan[1]) $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} > C < \begin{matrix} SO_2 . C_5H_{11} \\ SO_2 . C_5H_{11} \end{matrix}$

Eine weitere Bedingung für den Eintritt der Wirkung ist nach Baumann und Kast die, daß die Äthylsulfongruppen am selben Kohlenstoffatom stehen müssen. So ist Äthylendiäthylsulfon: $\begin{matrix} CH_2 . SO_2C_2H_5 \\ | \\ CH_2 . SO_2C_2H_5 \end{matrix}$ unwirksam.

Ferner liegen in der Diäthylsulfonreihe Beispiele vor, welche zeigen, daß der Ersatz eines Methyls am Methankohlenstoffe durch gewisse Atomkomplexe den hypnotischen Effekt aufhebt. So sind die von Autenrieth[2]) dargestellten Verbindungen

β-Diäthylsulfonbuttersäureäthylester: $\begin{matrix} C_2H_5SO_2 \\ C_2H_5SO_2 \end{matrix} > C < \begin{matrix} CH_3 \\ CH_2 . COOC_2H_5 \end{matrix}$

β-Diäthylsulfon-α-äthylbuttersäureäthylester $\begin{matrix} C_2H_5SO_2 \\ C_2H_5SO_2 \end{matrix} > C < \begin{matrix} CH_3 \\ CH . (C_2H_5)COOC_2H_5 \end{matrix}$

unwirksam, weil sie außerordentlich leicht schon in der Kälte zerlegt werden, und zwar unter Abspaltung einer Äthylsulfongruppe in Form von Äthylsulfinsäure, wenn man verdünnte Alkalien auf sie einwirken läßt. Die sich ähnlich verhaltenden Verbindungen

Chlorsulfonal $\begin{matrix} C_2H_5SO_2 \\ C_2H_5SO_2 \end{matrix} > C < \begin{matrix} CH_2Cl \\ CH_3 \end{matrix}$

Äthylsulfonsulfonal $C_2H_5SO_2 . \begin{matrix} CH_2 \\ CH_3 \end{matrix} > C < \begin{matrix} SO_2C_2H_5 \\ SO_2C_2H_5 \end{matrix}$

sind ebenfalls unwirksam.

Der von Krüger[3]) durch Einführung eines Phenyls an Stelle des Methyls am Methankohlenstoffe erhaltene

---

1) Diehl, In.-Diss. Marburg (1894).

2) Annalen d. Chemie 259 (1891). — Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 24 (1891). — Arch. d. Pharm. (1904).

3) S. Fraenkel, Arzneimittelsynthese S. 469.

Körper $(C_2H_5SO_2)_2C{<}^{H}_{C_6H_5}$ erwies sich gleichfalls als unwirksam.

Auch dem von Th. Posner[1]) beschriebenen Acetophenondisulfon oder Phenylmethyldiäthylsulfonmethan

$$(C_2H_5SO_2)_2C{<}^{CH_3}_{C_6H_5}$$

kommen keine hypnotischen Eigenschaften zu[2]); es unterscheidet sich vom Sulfonal durch Ersatz einer Methylgruppe durch C_6H_5. Werden beide Methylgruppen durch Phenyl ersetzt, so entsteht ein Körper mit stark giftigen Eigenschaften, das Benzophenondisulfon oder Diphenyldiäthylsulfonmethan: $C_6H_5 . C(SO_2C_2H_5)_2 . C_6H_5$.

Wird die Methylgruppe durch Butyl ersetzt, so entsteht:

$$CH_3 . CH_2 . CH_2 . CH_2 . C \begin{cases} SO_2C_2H_5 \\ CH_3 \\ SO_2C_2H_5 \end{cases}$$

und es resultiert eine stärkere Wirkung gegenüber dem Sulfonal; weniger war dies bei dem isomeren Isopropylderivate der Fall: $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \rangle C - C \begin{cases} SO_2C_2H_5 \\ CH_3 \\ SO_2C_2H_5 \end{cases}$.

Die Pulegon- und Menthonderivate aus der Sulfonreihe zeigten keine narkotische Wirkung.

C — OH
H_2C / \ $C—SO_2C_2H_5$
H_2C \ / $C{<}^{SO_2C_2H_5}_{SO_2C_2H_5}$
CH
|
CH_3

und

$H_3C — C{<}^{CH_3}_{OH}$
|
CH
H_2C / \ $C{<}^{SO_2C_2H_5}_{SO_2C_2H_5}$
H_2C \ / CH_2
CH
|
CH_3

---

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 33 S. 3166.

2) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 53 (1905).

Sulfone, bei denen nicht bloß zwei Äthylsulfongruppen an einem C-Atome stehen, wie im Sulfonal, sondern noch eine dritte derartige Gruppe an einem entfernteren C-Atome placiert ist, zeigen keine hypnotische, aber auch keine besonders giftige Wirkung. So das Äthylidenacetontrisulfon:

$$
\begin{array}{l}
CH_3 . CH - CH_2 - C - CH_3 \\
\quad\quad | \quad\quad\quad\quad\; \wedge \\
\quad\; SO_2 \quad\quad O_2S \; SO_2 \\
\quad\; C_2H_5 \quad\; H_5C_2 \; C_2H_5
\end{array}
$$

Hingegen erwies sich Triäthylsulfon-1-3-diphenylbutan als sehr giftig, offenbar infolge des Eintritts der beiden Phenylreste wie im Falle des Diphenyldiäthylsulfonmethan

$$
\begin{array}{l}
{C_6H_5 \atop CH_3} > C - CH_2 - C - C_6H_5 . \\
\quad\quad\quad\; | \quad\quad\quad\quad \wedge \\
\quad\quad\; SO_2 \quad\; O_2S \; SO_2 \\
\quad\quad\; C_2H_5 \; H_5C_2 \; C_2H_5
\end{array}
$$

Ein einzelner Phenylrest, wie im 2.2.3-Triäthyl-4-phenylbutan (a) oder Allylacetophenonsulfon (b) war analog den Eingangs erwähnten Sulfonalabkömmlingen mit nur einer C_6H_5-Gruppe ohne hypnotische und ohne toxische Wirkung.

$$
\begin{array}{l}
C_6H_5 - CH - CH_2 - C - CH_3 \\
\quad\quad\quad\; | \quad\quad\quad\;\; \wedge \\
\quad\quad\; SO_2 \;\; (a) \;\; SO_2 \; SO_2 \\
\quad\quad\; C_2H_5 \quad\;\; C_2H_5 \; C_2H_5
\end{array}
$$

$$
\begin{array}{l}
C_6H_5 - C - CH_2 . CH_2 - CH - CH_3 \\
\quad\quad\quad \wedge \quad\quad\quad\quad\quad\quad | \\
\quad\; SO_2 \; SO_2 \quad (b) \quad\; SO_2 \\
\quad\; C_2H_5 \; C_2H_5 \quad\quad\quad C_2H_5
\end{array}
$$

Tritt außer den Phenylresten eine CO-Gruppe ins Molekül ein, so zeigen die entstandenen Substanzen keine toxische Wirkung. Als Beispiele seien genannt:

$$
\begin{array}{l}
\qquad\qquad\qquad\qquad\quad CH_3 \\
\qquad\qquad\qquad\qquad\; / \\
C_6H_5 — CH = CH — CO — C_6H_5 \\
\qquad\quad | \\
\qquad\quad SO_2 \\
\qquad\quad C_2H_5
\end{array}
$$

Benzalpropiophenon

$$
\begin{array}{l}
C_6H_5 — CH . CH_2 . CO . CH_2 — CH . C_6H_5 \\
\qquad\quad | \qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\
\qquad\quad SO_2 \qquad\qquad\qquad\quad SO_2 \\
\qquad\quad C_2H_5 \qquad\qquad\qquad\; C_2H_5
\end{array}
$$

3-Diäthylsulfon-1.5-diphenylpenta-1.4-dien.

Es zeigt sich hierin eine Analogie zum **Benzophenon** $C_6H_5 — CO — C_6H_5$

Ohne jede hypnotische, aber auch ohne schädliche Wirkung waren endlich solche ketonhaltige Sulfone, in denen am selben C-Atome zwei Äthylsulfongruppen stehen.

$$
\begin{array}{l}
H_3C — C — CO . CH_2 . CH_3 \\
\qquad\;\; / \backslash \\
\quad SO_2 \;\; SO_2 \\
\quad C_2H_5 \;\; C_2H_5
\end{array}
$$

1.2.2-Diäthylsulfonpentan-3-on

$$
\begin{array}{l}
\qquad\qquad\qquad\quad CH_3 \\
\qquad\qquad\qquad\; / \\
H_3C — C — CH . CO . CH_3 \\
\qquad\;\; / \backslash \\
\quad SO_2 \;\; SO_2 \\
\quad C_2H_5 \;\; C_2H_4
\end{array}
$$

3.2-Diäthylsulfon
3-Methylpentan-4-on.

Die zwischengelagerte CO-Gruppe hebt demnach nicht bloß die toxische, sondern auch die hypnotische Wirkung auf, also anders als bei den oben besprochenen Alkylmalonylharnstoffen, wo die CO-Gruppe im Ringe steht. Von besonderem Interesse ist, daß Körper, die man sich durch Zusammentreten je zweier Moleküle Sulfonal entstanden denken kann, ohne jede Wirkung sind.

$$
\begin{array}{l}
CH_3 — C — CH_2 — CH_2 — C — CH_3 \\
\qquad\;\; / \backslash \qquad\qquad\qquad\quad / \backslash \\
\quad SO_2 \; SO_2 \qquad\qquad SO_2 \; SO_2 \\
\quad C_2H_5 \; C_2H_5 \qquad\quad C_2H_5 \; C_2H_5
\end{array}
$$

2.2.5.5-Tetraäthylsulfonhexan

$$H_3C - C \text{———} C - CH_3$$
$$SO_2\ SO_2\quad SO_2\ SO_2$$
$$C_2H_5\ C_2H_5\ C_2H_5\ C_2H_5$$

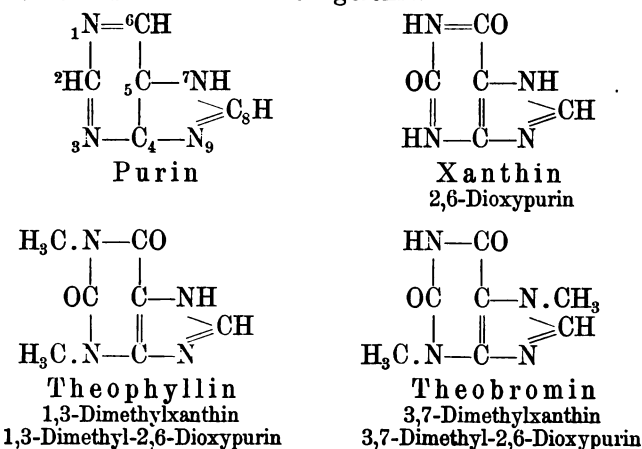
Tetraäthylsulfondimethyläthan.

Amidosulfonal $CH_3 - C - CH_2 . NH_2$
$$SO_2\ SO_2$$
$$C_2H_5\ C_2H_5$$

wurde mit der Absicht dargestellt, ein lösliches Schlafmittel zu besitzen; doch zeigte es sich, daß der entstandene Körper unwirksam ist; es wäre mindestens von theoretischem Interesse, ob Ersatz der Wasserstoffe der Amidogruppe durch Methyl oder Äthyl die Wirkung zurückkehren läßt.

3. Verbindungen mit an Stickstoff gebundenen Alkylgruppen.

Die Untersuchungen von E. Fischer haben die als Diuretika gebrauchten methylierten Xanthine und die im tierischen Organismus sich bildende Harnsäure als Derivate des Purin kennen gelehrt.



Purin

Xanthin
2,6-Dioxypurin

Theophyllin
1,3-Dimethylxanthin
1,3-Dimethyl-2,6-Dioxypurin

Theobromin
3,7-Dimethylxanthin
3,7-Dimethyl-2,6-Dioxypurin

```
H3C.N—CO                    HN—CO
    |   |                     |   |
   OC   C—N.CH3              OC   C—NH
    |   ||    >CH             ||  ||   >CO
H3C.N———C—N                 HN———C—NH
```

Coffeïn
1,3,7-Trimethylxanthin
1,3,7-Trimethyl-2,6-Dioxypurin

Harnsäure
2,6,8-Trioxypurin

Die Wirkungen des **Coffeïns** und des **Theobromins** betreffen das zentrale Nervensystem und die Muskeln. Das erstere erfährt eine Steigerung seiner Erregbarkeit, welche so hochgradig werden kann, daß es, wie nach Strychnin, zum voll ausgebildeten Tetanus kommt[1]). Diesen Wirkungen schließen sich nach größeren Gaben Lähmungserscheinungen an. Die Wirkung auf die quergestreiften Muskeln besteht in einer Starre, welche besonders beim Feldfrosch (Rana temporaria) ausgeprägt erscheint und mit der Wärme- oder Totenstarre identisch zu sein scheint. Das Theobromin wirkt stärker auf die Muskeln als das Coffeïn, während Xanthin in dieser Beziehung am stärksten wirkt[2]). Purin selbst zeigt auch die für Coffeïn und Theobromin charakteristische Kombination der Muskelwirkung mit dem Tetanus; für diese Grundwirkungen sind also nicht der Sauerstoff oder die Alkylgruppen maßgebend, wenn auch im Falle des Xanthins die Muskelwirkung mehr hervortritt. Das 7-Methylpurin steht in seinen Wirkungen dem Coffeïn viel näher als das Purin. Auf die Muskeln wirkt es viel stärker als das Purin. Das Hypoxanthin oder 6-Oxypurin zeigt wohl eine Steigerung der Erregbarkeit, aber auch nicht andeutungsweise die Muskelwirkung. Auch 7-Dimethylhypoxanthin wirkt tetanisierend und macht ausgesprochene Muskelstarre. Im Gegensatze zum Hypoxanthin bewirkt 8-Oxypurin keinen

1) O. Schmiedeberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 34 S. 2550 ff. (1901).

2) W. Filehne, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1886 S. 72.

Tetanus, sondern nur Muskelstarre. Hingegen bringt 7,9-Dimethyl-8-oxypurin sowohl Muskelstarre als auch Tetanus hervor. Nach Schmiedeberg ist es nicht ausgeschlossen, daß bei dieser Verschiedenheit in der Wirkung die Resorbierbarkeit von Einfluß ist. Das Hypoxanthin vermag vielleicht nicht in die lebenden Fasern der Muskelsubstanz einzudringen; das 8-Oxypurin nicht in die Nervenfasern. (So dringt Natriumcarbonat nicht in die Blutkörperchen.) Durch die Einführung von Alkylgruppen in die beiden Monooxypurine wird ihre Aufnahmefähigkeit in die Organelemente der Gewebe hergestellt: Schmiedeberg.

Von den Dioxypurinen ist das Xanthin oder 2,6-Oxypurin bereits früher untersucht; seine Wirkung stimmt mit der des 8-Oxypurin überein; die Stellung des Sauerstoffes spielt demnach keine Rolle. Die Versuche mit 6,8-Dioxypurin fielen wegen dor schlechten Resorbierbarkeit negativ aus.

Die Versuche mit den alkylierten Xanthinen haben das allgemeine Resultat ergeben, daß sie die Muskeln verhältnismäßig stärker starr machen als das Coffeïn und selbst das Theobromin; es wurden untersucht 3-Methylxanthin und 7-Methylxanthin (Heteroxanthin). Von den drei bekannten Dimethylxanthinen ist das 3,7-Dimethylxanthin oder Theobromin in bezug auf die Muskelwirkung das schwächste; es wird übertroffen vom **Theophyllin,** 1,3-Dimethylxanthin und dieses wiederum vom Paraxanthin oder 1,7-Dimethylxanthin, welches im wesentlichen nur Muskelstarre hervorruft.

Das Desoxycoffeïn oder 1,3,7-Trimethyl-6-dihydro-2-oxypurin ist reduziertes Coffeïn und wirkt wie dieses, nur rascher.

Eine erhebliche Abweichung zeigt das durch die Stellung der einen Methylgruppe verschiedene 1,3,9-Trimethylxanthin, indem die Muskelwirkung stark zurücktritt,

selbst bei Rana temporaria, und die tetanischen Erscheinungen gegenüber der Lähmung in den Hintergrund treten.

Die Wirkung des 8-Methylcoffeïns oder 1,3,7,8-Tetramethylxanthins zeichnet sich durch Verstärkung der Gehirnerregbarkeit aus, kataleptischer Zustand, dann Lähmung, tetanische Zuckungen und Muskelstarre. Ähnliche Wirkungen zeigt das 3-Methyl-1,7-diäthylxanthin.

Isocoffeïn oder 1,7,9-Trimethyl-6,8-dioxypurin wirkt schwächer als Coffeïn, 7,9-Dimethyl-6,8-dioxypurin zeigt starke Wirkung und schließt sich den Dimethylxanthinen an; es steht dem Theophyllin am nächsten.

Die Harnsäure oder 2,6,8-Trioxypurin kann als unwirksam gelten. Dagegen ist die 1,3,7,9-Tetramethylharnsäure wirksam; bei Rana temporaria erfolgt starke Muskelstarre.

Einführung von Äthoxygruppen bewirkt das Auftreten einer Hypnose; dies hat zuerst W. Filehne beim 8-Äthoxycoffeïn und dann Schmiedeberg beim 7,9-Dimethyl-2,6-diäthoxy-8-oxypurin beobachtet. Das dieser Verbindung entsprechende 7,9-Dimethyl-2,6-dimethoxy-8-oxypurin führt hingegen keinen nachweisbaren hypnotischen Zustand herbei; dagegen macht es bei Fröschen Muskelstarre und Lähmung, beim Kaninchen tetanische Krämpfe und Tod durch Lähmung.

Die diuretische Wirkung der Purinderivate geht Hand in Hand mit der Muskelwirkung und steht im Gegensatz zu der Erregbarkeitssteigerung des Nervensystems; je stärker ein Purinderivat auf die Muskeln wirkt, um so leichter ruft es eine verstärkte Harnabsonderung hervor. Ganz besonders gilt dies für das 3- und 7-Methylxanthin und die drei Dimethylxanthine, und zwar scheint nach den Untersuchungen von N. Ach[1]) die Methylierung an bestimmten Stellen in inniger Beziehung zur eintretenden Diurese zu stehen.

1) Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 44 (1900).

3-Methylxanthin wirkt viel stärker diuretisch als 7-Methylxanthin (Heteroxanthin).

Theophyllin und p-Xanthin sind dem Theobromin in ihrer Wirkung überlegen; die Methylierung in 1,3- und in 1,7-Stellung scheint demnach für die diuretische Wirkung von größerer Wichtigkeit zu sein als die Methylierung in 3,7-Stellung. Ob beim Menschen dem Theophyllin ein Vorzug vor dem Theobromin zukommt, erscheint nach neueren Beobachtungen fraglich, da es mehrfach Nebenwirkungen[1]) gezeigt hat; es hängt dies möglicherweise zusammen mit dem verschiedenartigen Verhalten dieser methylierten Purine im Stoffwechsel der verschiedenen Tierarten und des Menschen.

Nach neueren Versuchen von E. Starkenstein[2]) wirkt Harnsäure selbst beim Kaninchen diuretisch und in größeren Gaben schädigend auf die Nieren.

3- und 7-Monomethylharnsäure sind Erregungsgifte für das zentrale Nervensystem und haben vorübergehende Anurie, später Polyurie und den Tod zur Folge. 1,3-Dimethylharnsäure wirkt leicht diuretisch ohne Schädigung des Organismus. 1, 3, 7-Trimethylharnsäure (Hydroxycoffeïn) ruft eine bedeutende Diurese hervor, ohne daß eine Nerven- oder Muskelwirkung eintritt. Selbst 2,76 g Hydroxycoffeïn pro Kilo waren beim Kaninchen ohne schädliche Einwirkung, während 0,1 g Coffeïn und 0,2 g **Theocin** (Theophyllin) heftige Krämpfe erzeugten.

```
H3C.N — CO                         H3C.N — CO
    |    |                             |    |       CH3
    CO   C — NCH3                      CO   C — N
    |    ||      \                     |    ||     \            CH3
    |    ||       >CO                  |    ||      >C — N <
H3C.N — C ——— NH                      HN — C — N                CH3
```

1, 3, 7-Trimethylharnsäure — 1, 7-Dimethyl-8-dimethylaminoxanthin

1) Allard, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 80 (1904).

2) Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 57 S. 27 (1907).

J. Forschbach und S. Weber[1]) haben Dimethylaminoparaxanthin (1, 7-Dimethyl-8-dimethylaminoxanthin) abgekürzt **„Paraxan“** untersucht.

Dimethylaminoheteroxanthin, dem die Methylgruppe in „1“-Stellung fehlt, wirkt stärker diuretisch als Heteroxanthin, indem die Dimethylaminogruppe in 8. Stellung verstärkend wirkt.

Die diuretische Wirkung des Dimethylamidoparaxanthin ist beim Menschen schwächer als die des Theophyllins; es könnte dies darin seinen Grund haben, daß im Organismus die in 1. Stellung befindliche Methylgruppe eliminiert wird, wie Versuche am Menschen ergaben. Beim Kaninchen hatten früher Krüger und Schmidt[2]) gefunden, daß als Abbauprodukt des paraxanthins 1-Monomethylxanthin entsteht.

Nach J. Biberfeld[3]) zeigt das Dioxyphenyläthanolamin, ein **„Suprarenin“**, in dem die am N hängende Methylgruppe fehlt, nicht so starke Giftigkeit und motorische Lähmung wie dieses, besitzt aber doch starke Blutdruck steigernde Wirkung.

4. Verbindungen mit an Metall gebundenen Alkylgruppen.

In Zusammenhang mit dem Eintritt von Äthyl stehen zweifellos die von Harnack[4]) beobachteten Wirkungen von Bleitriäthylsalzen: nämlich eine Art Narkose, Störungen und Stockungen der Respiration, Affektionen der psychischen Sphäre usw.; diese Erscheinungen verschwinden, und dann erst treten charakteristische Erscheinungen des aus der organischen Verbindung freigemachten Bleiatoms auf.

1) Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 56 S. 186 (1907).
2) Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. 20 (1894).
3) Deutsche med. Wochenschr. Nr. 14 (1907).
4) Arch. f. exp. Pharmakol. und Pathol. Bd. 9 S. 161 (1878).

Achter Abschnitt.

Verbindungen mit fünfwertigem Stickstoff.

Ein besonderes Interesse beanspruchen die Verbindungen mit fünfwertigem Stickstoff. Auch im Organismus kann der dreiwertige Stickstoff einer Verbindung in den fünfwertigen Zustand übergehen. Am bekanntesten ist der Übergang von Pyridin in Methylpyridiniumhydroxyd[1]) und gewisser Derivate des Piperidin[2]) in die Ammoniumbasen. Die quaternären Ammoniumbasen zeichnen sich dadurch aus, daß sie eine lähmende Wirkung auf die Endigungen der motorischen Nerven ausüben, eine Wirkung, welche in typischer Weise von dem als **Curare** bezeichneten Pfeilgifte hervorgebracht wird. R. Boehm[3]) isolierte daraus die tertiäre Base Curin $C_{18}H_{19}NO_3$, welches durch Behandeln mit Methyljodid in das quaternäre Methylcurin übergeht, das die charakteristische Wirkung des Curarin zeigt, welches die natürlich vorkommende Ammoniumbase des Curins + O aller Wahrscheinlichkeit nach ist.

Es ist jedoch sicher, daß unter den Bedingungen der chemischen Struktur, welche eine intensive Nervenendwirkung hervorbringen, die quaternäre Bindung des Stickstoffs nur eine von mehreren ist. Auch stickstofffreie Verbindungen, wie die der Kampherreihe[4]) angehörigen zeigen jene Wirkung; eine zyklische Struktur ist zum Zustandekommen der Wirkung nicht erforderlich, da auch kettenförmige Verbindungen der Kampherreihe diese Wirkung zeigen. Andererseits zeigt die große Zahl der

1) W. His, Arch. f. exp. Pharmakol. und Pathol. Bd. 22 (1887).
2) H. Hildebrandt, l. c.
3) Arch. f. Pharmazie 235 S. 660 (1897).
4) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 48 (1902).

curareähnlich wirkenden Ammoniumverbindungen der Fettreihe, daß auch hier das Vorhandensein eines „Ringes“ im Molekül nicht eine notwendige Bedingung ist. Auch eine große Anzahl natürlich vorkommender Pflanzenbasen zeigt — wenn auch zuweilen nur unter bestimmten Versuchsbedingungen — jene Nervenendwirkung: Strychnin, Nicotin, Coniin, Sparteïn, Ditaïn u. a.

Auch den einfachen tertiären Basen Pyridin und Chinolin kommt die Nervenendwirkung zu; auf der Tatsache, daß viele natürlich vorkommende Alkaloide Derivate jener Basen sind, dürfte deren Eigenschaft beruhen, ebenfalls auf die Nervenenden lähmend zu wirken.

Das an sich krampferregende Ammoniak kann, wenn es in Form der von Fr. Hofmeister[2]) untersuchten Platinbasen zur Anwendung kommt, in mancher Hinsicht Abweichungen erkennen lassen; das von ihnen erzeugte Vergiftungsbild ist nicht aus einer Kombination von Platin- und Ammoniakwirkung aufzufassen; eine Änderung in Zahl und Bindung der beiden Komponenten innerhalb des Moleküls übt einen bestimmenden Einfluß auf die physiologische Wirkung aus. „Es ließ sich feststellen, daß eine Vermehrung der Zahl der Ammoniakgruppen innerhalb des Moleküls ein immer stärkeres Hervortreten einer curareartigen Wirkung zur Folge hat, während die Art der Bindung innerhalb des Moleküls sowie der Umstand, ob das Platin in demselben als zwei- oder vierwertig fungiert, für die toxische Wirkung ohne Belang ist.“

Die Platinbasen sind Verbindungen von zwei- oder vierwertigem Platin mit Ammoniak, in welchen das Platin durch die gewöhnlichen Reaktionen nicht nachweisbar ist und die in ihrem Verhalten mehrfach Ähnlichkeit mit Ammoniakbasen und Alkaloiden darbieten; man unterscheidet Platosammonium- und Platinammoniumverbindungen.

---

1) Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 16 (1883).

A. Platosammoniumbasen.

a) 1. Platosammoniumnitrat $Pt(NH_3NO_3)_2$
2. Platosemidiammoniumnitrat $Pt(NO_3)NH_2(NH_4)NO_3$

b) 3. Platomonodiammoniumchlorid $Pt(NH_3)_3Cl_2$

c) 4. Platodiammoniumchlorid $(Pt(NH_3)_4Cl_2)$

B. Platinaminbasen.

a) 1. Platinammoniumchlorid $(Pt(NH_3)_2Cl_4)$

c) 2. Platindiammoniumchlorid $(Pt(NH_3)_4Cl_4)$

Bei den mit „a“ bezeichneteu Verbindungen ist das Verhältnis von Platin zu Ammoniak = 1 : 2.

Bei den mit „b“ bezeichneten = 1 : 3.

Bei den mit „c“ bezeichneten = 1 : 4.

Die oben angegebene Gesetzmäßigkeit findet aber beim Platodiammoniumchlorid keine Anwendung; es war beim Kaninchen relativ ungiftig, beim Frosche wie die ammoniakärmeren Verbindungen.

Zu analogen Resultaten führten die Untersuchungen [1]) über die Wirkung der Kobalt-, Rhodium- und Chromammoniakverbindungen auf den Organismus; die Hexamminkobaltsalze (Chlorid $[CO(NH_3)_6]Cl_3$) enthalten das dreiwertige, komplexe Kation $CO(NH_3)_6$, welches ihre Giftwirkung (curareartig, dann Steigerung der Erregbarkeit) bedingt. Durch Umtausch einer Ammoniakgruppe gegen H_2O im dreiwertigen Radikal $CO(NH_3)_6$ wird die Toxizität des letzteren bedeutend vermindert; in noch höherem Grade geschieht dies, wenn zwei Ammoniakgruppen gegen zwei H_2O umgetauscht werden. Ähnliches wurde beobachtet bei den Chloropentamminverbindungen, die das zweiwertige Radikal $Cl.CO(NH_3)_5$ enthalten, dementsprechend erwies sich als unwirksam Carbonatotetramminkobaltchlorid mit dem einwertigen Kation $CO_3.CO(NH_3)_4$. —

In Versuchen von Brunton und Cash [2]) hat sich schon das einfache Ammoniumjodid (NH_4J) als ein Nerven-

1) Joh. Bock, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 52 (1904).
2) Proceed. of the Royal Soc. of Sc. Vol. 35 (1883).

gift erwiesen, stärker wirkte das Methylammoniumsalz (NH_3CH_3J), schwächer als dieses hingegen die Di- und Trimethylammoniumsalze ($NH_2(CH_3)_2J$) bezw. $NH(CH_3)_3J$, während das Tetramethylammoniumjodid $N_3(CH_3)_4J$ am stärksten wirkte. Nach A. Jodlbauer[1]) beträgt die mortale Dosis des Chlorids für das Kaninchen 0,006 bis 0,008 pro Kilo Körpergewicht. Der Einfluß der Methylierung macht sich auch beim Monomethylamin geltend, indem nach E. Formánek[2]) die das Herz schädigende Wirkung schwächer wird, ebenso die allgemeine Giftigkeit. Auch Santesson und Koraen[3]) fanden das Trimethylamin wenig giftig; immerhin ergab sich, daß bei gewissen Dosen das Vorhandensein einer Curarewirkung wie bei der Ammoniumbase sich nachweisen läßt. Ein analoges Verhalten war bei den entsprechenden Chloriden vorhanden. In beiden Verbindungen tritt der Stickstoff fünfwertig auf. Das Maßgebende ist, daß eine quaternäre Verbindung vorliegt, d. h. daß vier Valenzen des N an Kohlenstoff gebunden sind. Daß die Art der Alkoholradikale von Bedeutung ist, sehen wir, wenn wir die vier Methylgruppen gegen ebensoviele Äthylgruppen austauschen: das Tetraäthylammoniumchlorid ist nach Santesson und Koraen ein nicht besonders giftiger Körper; er unterscheidet sich von jenem dadurch, daß anfänglich fibrilläre Muskelzuckungen auftreten infolge Erregung der motorischen Nervenendapparate[4]).

Dem Tetramethylammoniumchlorid kommt noch eine andere bemerkenswerte Wirkung zu, welche man, da sie beim natürlichen **Muscarin** zuerst beobachtet wurde, als Muscarinwirkung bezeichnet hat. Sie besteht in einem Stillstand des Herzens in Diastole infolge Erregung der

1) Arch. internat. de Pharm. Bd. 7 (1900).
2) Arch. internat. de Pharm. Bd. 7 S. 335 ff. (1900).
3) Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 10 (1900).
4) Jacobj u. Hagenberg, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 48 (1902).

Hemmungsapparate. Nach Schmiedeberg und Harnack[1]) ist Muscarin eine Trimethylammoniumbase, von der sich das Cholin dadurch unterscheidet, daß es ein Atom O weniger enthält; den Autoren gelang es, das aus Hühnereiern dargestellte Cholin mittels konzentrierter Salpetersäure in ein Muscarin umzuwandeln.

$$\underset{\text{Cholin}}{(CH_3)_3 . \underset{\substack{|\\ OH}}{N} . CH_2 - CH_2 . OH} \rightarrow \underset{\text{Muscarin}}{(CH_3)_3 . \underset{\substack{|\\ OH}}{N} . CH_2 . CH(OH)_2}$$

R. Boehm[2]) hat die interessante Beobachtung gemacht, daß die beiden quaternären Basen Cholin und Cholinmuscarin sich in bezug auf die Intensität der Nervenendwirkung wie 1:500 verhalten. Gerade diese Wirkung fehlt aber auch nach Jacobj und Hagenberg[3]) dem natürlichen Muscarin. Übrigens haben schon Schmiedeberg und Harnack muscarinartig wirkende Ammoniumbasen dargestellt, welche keine Aldehydgruppe enthalten, so das

Isoamyltrimethylammoniumchlorid und Valeryltrimethylammoniumchlorid

$$N\begin{cases}(CH_3)_3\\ CH_2 - CH_2 - CH{<}{CH_3 \atop CH_3}\\ Cl\end{cases} \qquad N\begin{cases}(CH_3)_3\\ C_5H_9\\ Cl\end{cases}$$

Beide Basen töten Katzen unter den Erscheinungen der Muscarinwirkung; immerhin fehlt die Pupillenverengerung auch bei direkter Applikation. Am Frosche wurde eine kombinierte Muscarin-Curare-Wirkung beobachtet.

Hinsichtlich seiner Wirkung steht diesen Ammoniumbasen das unlängst von Jacobj und Hagenberg untersuchte Tetramethylammoniumtrijodid $(CH_3)_4NJ_3$ sehr nahe, welches das Tetramethylammoniumjodid in seiner Wirkung

1) Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 6 S. 110 (1877).
2) Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 19 (1885).
3) l. c.

erheblich übertrifft. Das Tetraäthylammoniumjodid hatte schon Jordan[1]) unwirksam im Sinne des Muscarin gefunden, während er die Curarewirkung beobachtete. Tetraäthylammontrijodid zeigte weder die Wirkung des Muscarins noch die des Curare. Auch am Warmblüter zeigte sich keine schädliche Wirkung.

Als nicht sehr wirksam hat sich auch das Tetraäthylphosphoniumhydroxyd $P\begin{cases}(C_2H_5)_4\\OH\end{cases}$ erwiesen[2]); eine Paralyse tritt beim Frosche erst auf 0,001 g auf, während Valeryltrimethylammonium nach Jordan schon in Mengen von 0,00001 bis 0,00002 g diese Wirkung hat; ferner zeigte es sich, daß eine dem Phosphor eigentümliche Wirkung dieser Base nicht zukommt; eine Zersetzung scheint im Organismus nur zum kleinen Teile stattzufinden. E. Buergi[3]), welcher das Tetramethylarsoniumjodid $(CH_3)_4$ AsJ untersuchte, fand, daß lähmende Wirkung erst mit der Dosis 0,02 g erreicht wird. Eine Zerlegung findet im Organismus nur zum kleinen Teile statt; demgemäß hat die Base auch keine Arsenwirkung. Eine Wirkung auf das Herz kommt weder der Phosphonium- noch der Arsoniumbase zu.

$$(CH_3)_3 . \underset{\displaystyle OH}{\overset{|}{N}} . CH_2 . CH_2OH \qquad (CH_3)_3 . \underset{\displaystyle OH}{\overset{|}{N}} . CH_2 — COOH$$

Cholin — Betaïn

Während Cholin, wenn auch erst in verhältnismäßig großen Dosen, giftige Wirkungen äußert, zeigt Betaïn[4]), das zu Cholin im Verhältnis einer Säure zum entsprechenden Alkohol steht, keinerlei Giftwirkung. Dagegen hat

1) Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 8 (1877).
2) W. Lindemann, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 41 S. 191 (1898).
3) E. Buergi, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 56 S. 101 ff. (1906).
4) Sein Chlorhydrat wird unter dem Namen **„Acidol“** therapeutisch verwandt.

Muscarin $\underset{\displaystyle OH}{(CH_3)_3 . \overset{|}{N} . CH_2 - CH(OH)_2}$, das einen Aldehyd repräsentiert, intensiv giftige Wirkungen; ebenso das um ein H_2O ärmere Neurin $\underset{\displaystyle OH}{(CH_3)_3 . \overset{\cdot}{N} . CH = CH_2}$.

Der Struktur nach würde der Aldehydgruppe bezw. der doppelten Bindung in der Vinylgruppe $- CH = CH_2$ die intensive Wirkung zuzuschreiben sein.

Das von E. Schmidt[1]) dargestellte Acetenyltrimethylammoniumhydroxyd $\underset{\displaystyle OH}{(CH_3)_3 . \overset{\cdot}{N} . C \equiv CH}$ zeigte nach Versuchen von H. Meyer eine noch stärkere Muscarinwirkung. Hingegen erwies sich das Allylderivat als relativ ungiftig $\underset{\displaystyle OH}{(CH_3)_3 . \overset{|}{N} . CH_3 - CH = CH_2}$.
Indes fehlt auch hier nicht die curareartige Wirkung.

$$\underset{\displaystyle Cl}{(CH_3)_3\overset{|}{N}} - CH(OH) - CH_2OH$$

Isomuscarin

$$\underset{\displaystyle Cl}{(CH_3)_3\overset{|}{N}} - CH_2 - CH(OH) - CH_2OH$$

Homoisomuscarin.

Während das Isomuscarin dem Oxycholin ähnliche Wirkung zeigt, ist das Homoisomuscarin ein ungiftiger Körper, was durch die Verlängerung der Seitenkette bedingt ist.

Einführung einer Äthylgruppe in das Molekül des Cholin $\underset{\displaystyle Br}{(CH_3)_3 . \overset{|}{N} . CH_2 - CH_2OC_2H_5}$ steigerte die Wirkung ganz erheblich.

---

1) Arch. f. Pharmazie Bd. 242 S. 705 (1904).

Sehr intensiv im Sinne des Curare wirksame Verbindungen erhält man, wenn man den dreiwertigen Stickstoff von Alkaloiden in den fünfwertigen durch Anlagerung von Halogenalkyl überführt.

Einige dieser Ammoniumbasen hat man auch therapeutisch angewandt, indem man glaubte, daß die Hauptwirkung des Alkaloides erhalten geblieben, dagegen gewisse Nebenwirkungen in Wegfall gekommen seien. Beim Sparteïn $C_{15}H_{26}N_2$ konnte ich [1]) feststellen, daß in seinen Halogenalkylderivaten wohl die den Herzmuskel schädigende Wirkung des Sparteïn (Cushny) nicht mehr zur Beobachtung kommt, wohl aber noch sehr erheblich die dem Sparteïn eigene Atmungslähmung. Die beim Sparteïn beobachtete Wirkung auf das durch Muscarin stillgestellte Herz kommt den Halogenalkylaten ebenfalls zu. Ich schloß hieraus, daß für das Zustandekommen dieser eigenartigen Wirkung (Lähmung der Herzhemmungsnerven) des Sparteïns nicht das Vorhandensein des tertiären Stickstoffs maßgebend ist, wohl aber durch ihn die schädigende Wirkung auf das Herz bedingt ist.

Das Jodmethylat des Bebeerin zeigte nicht mehr die Herzwirkung, welche dem Bebeerin selbst zukommt [2]) und daher wohl in der tertiären Bindungsart des Stickstoffs ihren Grund hat.

Durch Anlagerung von Jodmethyl verliert nach P. Ehrlich [3]) das Cocaïn vollständig seine anästhesierende Wirkung; dabei erweist sich die entstehende Ammoniumbase als weit weniger toxisch als der ihr zugrunde liegende tertiäre Basisrest.

Bei Anlagerung von Halogenalkyl an den Stickstoff des Coniin entstehen stets je zwei durch Schmelzpunkt, Löslichkeit und Kristallform unterschiedene Verbindungen,

---

1) Arch. f. Pharmazie Bd. 244 (1906) S. 76.
2) Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol. Bd. 57 (1907).
3) Konstitution u. Wirkung S. 79. Leipzig 1893.

wenn Coniin am Stickstoff substituiert ist und wenn die fünf mit dem N verbundenen Radikale voneinander verschieden sind (M. Scholtz[1])). Die Versuche wurden am N-Benzylconiin, N-Isoamylconiin, N-Äthylconiin und Coniin N-essigsäuremethylester ausgeführt. Ich konnte bei diesen Ammoniumderivaten auch in physiologischer Hinsicht[2]) eine Verschiedenheit konstatieren; im Falle der Äthylbenzylconiniumjodide (Sp. 180° bezw. 208°) stellte ich fest, daß die höher schmelzende Base eine fast doppelt so starke Wirkung hat als die niedrig schmelzende Isomere. Die höher schmelzende — β-Verbindung — ist als die beständigere Modifikation aufzufassen $C_8H_{16}:N \begin{cases} J \\ C_7H_7 \\ C_2H_5 \end{cases}$.

Der Ersatz von Benzyl durch Allyl (Äthylallylconiniumjodide) und von Äthyl durch Propyl (Propylbenzylconiniumjodide) vermindert bei beiden Derivaten die Giftigkeit; also mit steigendem Atomgewicht geht eine Abnahme der Giftigkeit einher.

Die entsprechenden Derivate des Conhydrins in der Propylseitenkette oxydierten Coniins zeigen nicht so beträchtliche Unterschiede in der Wirkung, indem die Herabsetzung der Giftigkeit durch den Eintritt von Hydroxyl bei den hochschmelzenden Derivaten eine intensivere ist, so daß die für die Isomeren ermittelten Schwellenwerte einander näher rücken.

Die Intensität der Wirkung bei diesen Ammoniumbasen hängt also ab von dem Bau und der räumlichen Gruppierung der an den tertiären Stickstoff angelagerten Radikale. Die Gültigkeit dieses Satzes erhellt auch aus dem Verhalten der Ammoniumverbindungen anderer Alka-

---

1) Arch. d. Pharmacie Bd. 242 (1904); Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 37 u. 38 (1904 u. 1905).

2) Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 53 S. 76 (1905).

loiden. Schon Fr. Loos[1]), welcher unter Buchheims Leitung die Ammoniumbasen verschiedencr Alkaloide auf ihre curareartige Wirkung untersuchte, gibt an, daß Äthylstrychninsulfat schwächer wirkt als die Methylverbindung; hingegen wirkte Amylveratrin stärker als Methylveratrin, Amylcinchonin schwächer als Methylcinchonin, Äthylnicotinsulfat schwächer als die Methylverbindung. Methylnicotinsulfat hatte eine schwächere Wirkung als Methylcinchoninsulfat. Auch diese Ergebnisse zeigen, daß die Intensität der Wirkung bei den Ammoniumbasen abhängt nicht bloß von der Konstitution des zugrunde liegenden Alkaloides, sondern auch von der Konstitution der an den tertiären N herantretenden Atomkomplexe.

Ähnliche Beobachtungen machte ich an einigen mir von Prof. M. Scholtz überlassenen neuen Ammoniumverbindungen[2]) verschiedener Alkaloide. Strychninbrombenzylat erzeugte neben der Lähmung regelmäßig ein Stadium der Übererregbarkeit, häufig in der Art der Strychninwirkung, während Strychninjodessigsäuremethylester und Brucinbrombenzylat diese Wirkung nicht zeigten.

Im Falle der Derivate des Tropins zeigte es sich, daß Tropinjodbenzylat $C_8H_{15}NO.C_6H_5CH_2J$ (359) stärker wirkte als Tropinjodessigsäuremethylester

$$C_8H_{15}NO.JCH_2CO_2CH_3\ (341).$$

Auch hier zeigt sich also der verschiedene Einfluß der Qualität des Alkyls; dagegen scheint die Art des Halogens, welches die fünfte Valenz des Stickstoffs besetzt, ohne Einfluß auf die Intensität der physiologischen Wirkung zu sein.

Eine auffallend geringe Wirkung zeigte Nicotindijodbenzylat: $C_{10}H_{11}N_2.(C_6H_5CH_2J)_2$; noch

1) F. Loos, In.-Diss. Gießen 1870.

2) l. c. S. 80.

weniger wirksam war das von Loos untersuchte Methylderivat, bei dem das Methyl lediglich am N des Pyrrolidinringes sitzt, während im obigen Falle auch der N des Pyridinringes fünfwertig geworden ist.

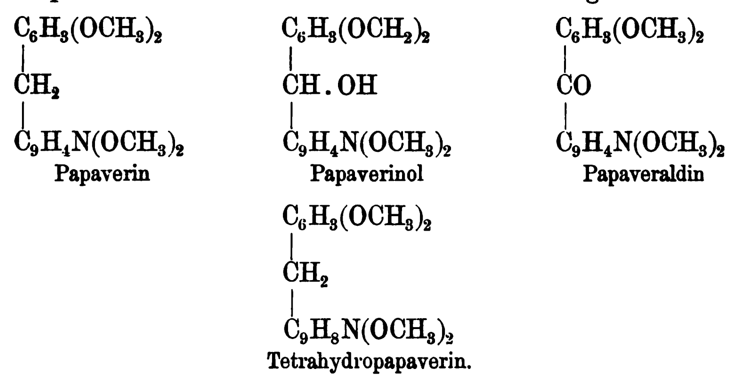
In folgender Tabelle sind die von Loos und mir untersuchten Ammoniumverbindungen nach der Intensität der lähmenden Wirkung geordnet. Es zeigt sich, daß neben der Konstitution des Moleküls die räumliche Lagerung und der Bau der an den tertiären N gebundenen Radikale bestimmend sind für die Intensität der curareartigen Wirkung.

	Angewandte Substanz	Völlige Lähmung
1.	Curarin	0,000008 g
2.	Methylstrychninsulfat	0,0008 „
3.	Atropinbrombenzylat	0,0006 „
4.	Strychninjodessigsäuremethylester	0,0015 „
5.	Brucinbrombenzylat	0,0015 „
6.	Äthylbenzylconiniumjodid (208°) .	0,0015 „
7.	Äthylstrychninsulfat	0,0025 „
8.	Brucinjodmethylat	0,0025 „
9.	Methylcinchoninsulfat	0,0025 „
10.	Äthylbenzylconiniumjodid (180°) .	0,0026 „
11.	Äthylallylconiniumjodid (191°) . .	0,0027 „
12.	Äthylallylconiniumjodid (175°) . .	0,0031 „
13.	Cinchoninjodessigsäuremethylester	0,003 „
14.	Amylcinchoninjodid	0,005 „
15.	Tetramethylammoniumjodid . . .	0,005 „
16.	Nicotindijodbenzylat	0,03 „
17.	Tropinjodbenzylat	0,06 „
18.	Methylnicotinsulfat	0,1 „
19.	Tropinjodessigsäuremethylester .	0,1 „
20.	Äthylnicotinjodid	0,15 „

Nach Brown und Fraser fehlt dem Methylnicotin die curareartige Wirkung; hier ist der dem Pyrrolidinringe des Nicotins zugehörige tertiäre N mit dem Halogenalkyl in Reaktion getreten, während bei dem Nicotindijodbenzylat auch der Pyridin-N fünfwertig geworden

ist, womit das Auftreten der Curarewirkung zusammenhängt.

Auch den von J. Pohl[1]) untersuchten quaternären Papaverinderivaten fehlt die Curarewirkung.



Durch die Hydrierung wird die krampferregende Wirkung des Papaverins aufgehoben, dagegen führt es Nephritis herbei; die gleiche Wirkung zeigen die Chlormethylate des Papaverins und seiner Derivate. H. Fühner[2]) vermißte Curarewirkung außerdem bei Cotarnin und Hydrastinin, welche wohl analog dem methylierten Papaverin gebaut sind, und ferner bei den Farbstoffen Auramin, Malachitgrün und Methylviolett, welche nach Hantzsch zu den umlagerungsfähigen Ammoniumbasen gehören, wobei die Hydroxylgruppe vom Stickstoff an den Kohlenstoff wandert. Damit ist gut vereinbar die Beobachtung, daß Methylgrün typische Curarewirkung besitzt; denn hier muß die freie Ammoniumbase beständig sein, da „die Wanderung einer zweiten Hydroxylgruppe unmöglich ist“. Methylenblau, dem vielleicht die Kehrmannsche orthochinoide Azthioniumformel zukommt, zeigte keine Curarewirkung.

1) J. Pohl, Arch. internat. de Pharmacod. Bd. 13, 479 (1904).

2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 39 S. 2437 (1906).

Die von mir[1]) unlängst untersuchten Phenylalkylammoniumbasen wie

Trimethylphenylammoniumjodid aus Dimethylanilin + CH_3J

Dimethylphenylbenzylammoniumbromid aus Dimethylanilin + Benzylbromid

Dimethylphenylallylammoniumjodid aus Dimethylanilin + Allyljodid

Dimethyl-p- bezw. o-tolylammoniumjodid aus Dimethyltoluidin + CH_3J

bringen beim Frosche in Dosen von 2 bis 4 mgr völlige Lähmung hervor; am stärksten wirksam ist das Trimethylphenylammoniumjodid, das bereits in Mengen von 0,1 g innerlich ein Kaninchen tötet, bei subkutaner Zufuhr bereits zu 0,01 g. Keine dieser Basen zeigte die Herzwirkung des Tetramethylammoniumjodids; Ersatz eines Methyls durch Phenyl oder Tolyl hebt sie also auf. Andeutungsweise war sie vorhanden beim Trimethylbenzylammoniumbromid (aus Trimethylamin und Benzylbromid); dabei war diese Base weniger giftig, was bedingt ist durch die zwischen den Stickstoff und den Benzolkern eingeschobene Methylengruppe.

Die von Peter Griess[2]) aus Amidophenol durch Anlagerung von drei Molekülen Methyljodid dargestellten Trimethylphenolammoniumbasen:

$$C_6H_4\left\langle\begin{array}{l}O\\ |\\ N.(CH_3)_3\end{array}\right.$$

erwiesen sich mir als ziemlich indifferente Substanzen. Es war daher von Interesse, ein Trimethyloxybenzyl-

1) H. Hildebrandt, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 9 (1907).

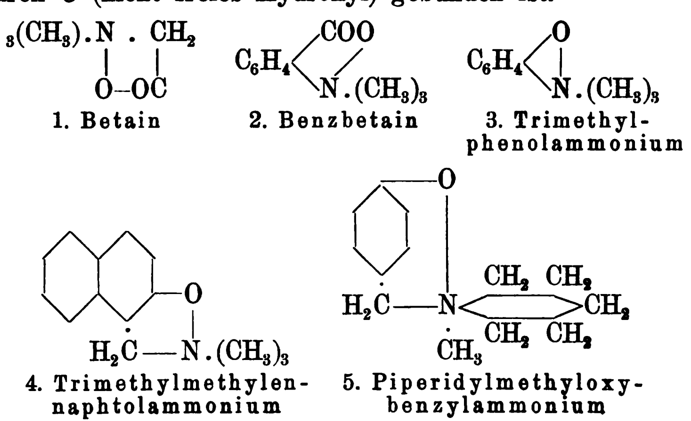
2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 13 S. 249 (1880).

ammonium wie $C_6H_4\langle{}^{O}_{CH_2.N.(CH_3)_3}\rangle$ darzustellen und zu untersuchen; zu einer derartigen Base gelangt man durch Anlagerung von Methyljodid an die von Auwers und Dombrowski[1]) dargestellte Base aus β-Naphtol, Formaldehyd und Dimethylamin;

$CH_2.N.(CH_3)_2$
OH

deren Methylderivat erwies sich als stark wirksam. Es ergibt sich demnach das sehr eigenartige Resultat, daß Oxydation des direkt am N stehenden Benzolrestes aus einer sehr giftigen eine ungiftige Verbindung macht, während Oxydation des durch den Methylenrest von Stickstoff getrennten Benzolrestes aus einer relativ ungiftigen Verbindung eine giftige macht.

Im folgenden sind diejenigen Ammoniumbasen zusammengestellt, bei welchen die fünfte Valenz des N durch O (nicht freies Hydroxyl) gebunden ist.



1. Betain 2. Benzbetain 3. Trimethylphenolammonium

4. Trimethylmethylennaphtolammonium 5. Piperidylmethyloxybenzylammonium

1) Liebigs Annalen Bd. 344 S. 290 (1906).

Nur die Basen „4“ und „5“ zeigen giftige Wirkung; letztere wurde von mir[1]) als Spaltungsprodukt der nach Darreichung von Thymotinpiperidid im Harne erscheinenden Glycuronsäureverbindung erhalten; über die Eigenschaften des Benzbetain wurde bereits früher berichtet[2]).

Diese Untersuchungen zeigen, daß die Intensität der Wirkung von Ammoniumbasen auch davon abhängt, in welcher Weise die fünfte, nicht an Kohlenstoff gebundene Valenz des Stickstoffs gesättigt ist.

Eine ganz erhebliche Abschwächung der physiologischen Wirkung erfolgt, wenn nicht eine, sondern zwei Valenzen des fünfwertigen Stickstoffs an Sauerstoff gebunden sind. Ich[3]) konnte dies bei dem von Bamberger und Tschirner[4]) durch Oxydation von Dimethylanilin mittels H_2O_2 erhaltenen Dimethylanilinoxyd feststellen $C_6H_5 . \underset{\underset{O}{\cdot\cdot}}{N} = (CH_3)_2$.

Schon der Versuch am Frosche zeigte, daß das Oxyd wesentlich weniger different ist als das Dimethylanilin.

Injektion von 1 ccm einer Lösung von 1,73 Oxydimethylanilin-HCl:100 war bei einer großen Esculenta ohne jede Wirkung; die gleiche Menge der entsprechenden Lösung von 1,2 Dimethylanilin:100 bewirkte bereits völlige Lähmung. Vom Kaninchen wurde die einmalige Dosis von 4 g des Oxyds als Lösung des Chlorhydrates ohne Störung ertragen.

Auch Strychnin und Brucin erleiden durch Überführung in ihre Oxyde eine erhebliche Veränderung ihrer

---

1) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol. Bd. 44 (1900).

2) H. Hildebrandt, Beitr. z. chem. Pathol. u. Physiol. Bd. 7 S. 434 (1905).

3) H. Hildebrandt, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 9 (1907).

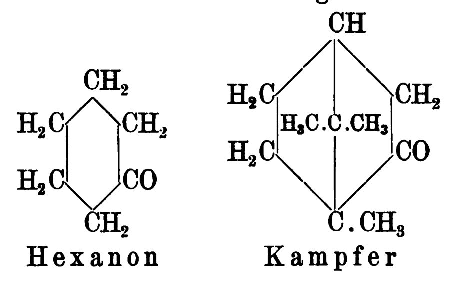
4) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 32 S. 342 (1899).

physiologischen Wirkungsweise. Nach A. Babel[1]) ist im Strychninoxyd die krampferregende Wirkung ziemlich abgeschwächt, während die paralysierende Wirkung intensiver hervortritt; die Giftigkeit ist erheblich kleiner als die des Strychnins. Beim Brucinoxyd fehlen Krampferscheinungen vollständig; die letale Dosis für 100 g, Meerschweinchen befindet sich zwischen 0,065 und 0,07 g, während sie beim Brucin 0,0012 g beträgt.

Neunter Abschnitt.

Verbindungen der Kampfergruppe.

Bei der Besprechung der drei einfachen Ringketone, Pentanon, Hexanon, Suberon war hervorgehoben worden, daß die Wirksamkeit in einer gewissen Beziehung zur Größe des Ringes steht. Sie äußert sich in einer zentralen Lähmung und einer mit der Größe des Ringes zunehmenden lähmenden Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen[2]). In naher Beziehung zum Hexanon stehen die als Ketone bekannten Verbindungen der Kampferreihe.



Hexanon Kampfer

1) Citiert bei Amé Pictet u. M. Mattison, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 38 S. 2786 (1905). — Pictet u. Jenny, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 40 S. 1174 (1907).

2) Jacobj, Hayashi, Szubinski, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 50 (1903).

Thujon: $C.CH<\begin{array}{l}CH_3\\CH_3\end{array}$; H_2C, CH_2, HC, CO, $CH.CH_3$

Carvon: $\overset{H}{\dot{C}}.C\begin{array}{l}=CH_2\\-CH_3\end{array}$; H_2C, CH_2, HC, CO, $C.CH_3$

Thujon Carvon

Dem **Kampfer** kommen zwei bemerkenswerte Wirkungen zu, einmal eine krampferregende und eine Wirkung auf den Herzmuskel, indem auf ihn ein derartiger Reiz ausgeübt wird, daß der Muscarinstillstand des Froschherzens aufgehoben wird [1]) und beim Warmblüter, auch wenn durch Chloralhydrat das Gefäßnervenzentrum gelähmt ist, der Blutdruck erheblich gesteigert wird [2]). Diese Wirkungen zeigen auch Monobromkampfer, Kampherol, das im Organismus entstehende Oxydationsprodukt, und Thujon [3]), das wirksame Prinzip aus dem Lebensbaumspitzenöle, während der durch Reduktion aus dem Kampferchinon $C_8H_{14}\left\langle\begin{array}{l}CO\\|\\CO\end{array}\right.$ erhaltene Oxykampfer [4]) $C_8H_{14}\left\langle\begin{array}{l}CHOH\\|\\CO\end{array}\right.$ sowie auch das Borneol diese Wirkungen nicht zeigt. Beim **Borneol** ist die Carbonylgruppe des Kampfers in die Alkoholgruppe CHOH übergeführt. In der durch

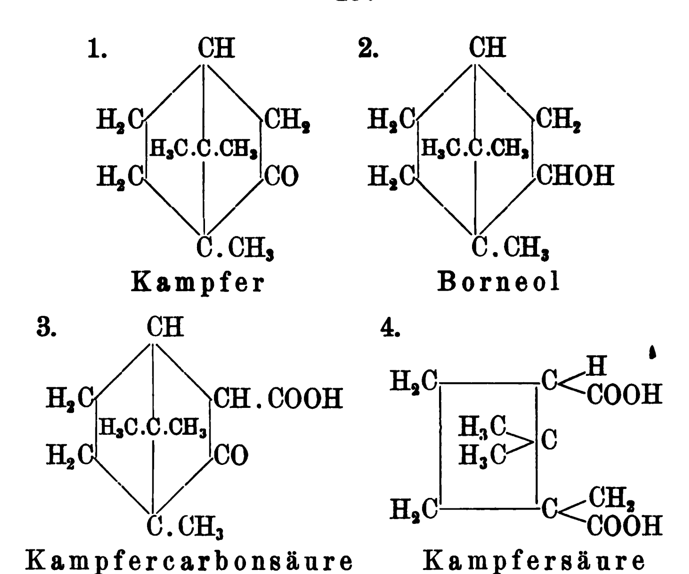
---

1) Harnack u. Wittkowski, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 5 (1876).

2) Wiedemann, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 6 (1877).

3) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 48 (1902).

4) Im Handel als **Oxaphor.**



1. Kampfer 2. Borneol 3. Kampfercarbonsäure 4. Kampfersäure

Einführung einer Carboxylgruppe aus Kampfer entstehenden Kampfercarbonsäure (3) ist die spezifische Kampferwirkung aufgehoben. Über die Wirkung der durch Oxydation mittels Salpetersäure aus Kampfer erhaltenen **Kampfersäure** (4) liegen neue Untersuchungen von J. Fujitani[1]) vor: es fehlen ihr gerade solche Wirkungen, welche die Substanzen der Kampfergruppe charakterisieren, nämlich: die lähmende Wirkung auf die motorischen Nervenenden und das Rückenmark beim Frosche und die Reizwirkung auf das Krampfzentrum der Warmblüter; auf das Froschherz wirkte die Kampfersäure eher abschwächend. Die Wirkungen, die sie mit einigen Substanzen aus der Kampfergruppe gemeinsam hat, sind solche auf das Atemzentrum, die peripheren Gefäße und das Herz der Warmblüter (Fujitani).

Man glaubte die eigenartige Wirkung des Kampfers auf die in den Ring eingefügte Propylidengruppe,

1) Arch. internat. de Pharmacodyn. Bd. 16 S. 273 (1906).

welche zur Bildung eines Doppelringes führt, beziehen zu können. Indes zeigt das Verhalten des Thujons, das ziemlich mit dem des Kampfers übereinstimmt, daß jene Annahme unbegründet ist. Auch der Hinweis auf das *Fenchon*, bei dem man eine gegenüber dem Kampfer verschiedene Stellung der Methylgruppe annahm, ändert nichts daran. Die Wirkung des Fenchon stimmt durchaus nicht mit der des Kampfers überein[1]). *Wallach*[2]) hat die seinerzeit für *Fenchon* angegebene Formulierung als eine *provisorische* bezeichnet.

$$\begin{array}{ccccc} CH_2 - & CH - & CH.CH_3 & \qquad & CH_2 - & CH - & C(CH_3)_2 \\ | & | & | & & | & | & | \\ | & C(CH_3)_2 & | & & | & CH_2 & | \\ | & | & | & & | & | & | \\ CH_2 - & CH - & CO & & CH_2 - & C - & CO \\ & & & & & CH_3 & \end{array}$$

Fenchonformel

nach *Wallach* nach *Semmler*[3])

Immerhin scheint das Vorhandensein einer „*Brückenbindung*" für das Zustandekommen der spezifischen Kampferwirkung notwendig zu sein; denn schon das *Carvon*, bei welchem eine doppelte Bindung im Kern vorhanden ist, zeigt erhebliche *Abweichungen vom Kampfer* in seiner physiologischen Wirkung; beim Kaninchen wird das durch ununterbrochene Krämpfe charakterisierte Vergiftungsbild durch einen frühzeitig eintretenden Betäubungszustand beherrscht[4]). Das aus Carvon von *Harries*[5]) beim längeren Schütteln mit Barythydrat in Gegenwart von Sauerstoff durch Aufnahme von einem Atom O erhaltene Oxydationsprodukt zeigt

---

1) R. *Matzel*, Arch. internat. de Pharmacodyn. Bd. 24 (1906).
2) Annalen der Chemie 353 (1907).
3) Berl. Ber. 39 S. 2577, 3960 (1906).
4) H. *Hildebrandt*, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 36 (1902).
5) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 34 S. 2105 (1901).

keine geringere Wirkung als Carvon; im Organismus erfolgt die Oxydation des Carvons wahrscheinlich wie beim Kampfer an anderer Stelle. Daß die krampferzeugende Wirkung des Carvons mit der Anwesenheit der Doppelbildung im Kern zusammenhängt, erhellt aus dem Verhalten von Menthon und Pulegon.

Menthon	Pulegon	Limonen
H		H
$C.CH{<}^{CH_3}_{CH_3}$	$C = C{<}^{CH_3}_{CH_3}$	$C . C{\lessgtr}^{CH_2}_{CH_3}$
$OC \quad CH_2$	$OC \quad CH_2$	$H_2C \quad CH_2$
$H_2C \quad CH_2$	$H_2C \quad CH_2$	$HC \quad CH_2$
$CH.CH_3$	$CH.CH_3$	$C.CH_3$
Menthon	Pulegon	Limonen

Wenn man beim Carvon an Stelle der zwei doppelten Bindungen Anlagerung von je zwei Wasserstoffen sowie andere Stellung der CO-Gruppe annimmt, so gelangt man zum Menthon, dem bei weitem nicht die giftigen Wirkungen des Carvon zukommen. Auch dem Pulegon mit einer doppelten Bindung in der Propylseitenkette kommt nicht die krampferregende Wirkung des Carvons zu, wohl aber eine chronische Wirkung auf die parenchymatösen Organe, die zu erheblicher Verfettung[1]) führt. Die geringe Giftigkeit des Terpens Limonen beweist ferner, daß das Vorhandensein der Carbonylgruppe zum Zustandekommen der Wirkung des Carvons notwendig ist. Aus Pulegon entsteht durch Einwirkung von Natrium in alkoholischer Lösung Pulegol, das an Stelle der Ketongruppe die Alkoholgruppe CHOH trägt; es verhält sich also zum Pulegon wie Borneol zum Kampfer. Während aber hier die Giftwirkung beim Übergange in die Alkoholgruppe vermindert ist, zeigt das Pulegol nach Lindemann die gleiche Wirkung wie Pulegon. Es dürfte dies mit dem

1) W. Lindemann, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 42 (1899).

Vorhandensein der Doppelbindung in der Propylseitenkette zusammenhängen; beseitigt man diese durch weitere Reduktion, so gelangt man zum **Menthol**, welches ein wenig differenter Körper ist, wogegen dem entsprechenden Keton *Menthon* immerhin noch stärkere Wirkungen zukommen.

Pulegon	Pulegol	Menthol
$C{=}C{<}^{CH_3}_{CH_3}$	$C{=}C{<}^{CH_3}_{CH_3}$	H $C.CH{<}^{CH_3}_{CH_3}$
OC CH_2	$HOHC$ CH_2	$HOHC$ CH_2
H_2C CH_2	H_2C CH_2	H_2C CH_2
$CH.CH_3$	$CH.CH_3$	$CH.CH_3$

In dem Verhalten von Menthon zu Menthol zeigt sich demnach ein analoges Verhalten wie zwischen Kampfer und Borneol.

In seiner Struktur steht dem Thujon nahe das *Sabinol*, welches nach meinen Untersuchungen das *toxische Prinzip*[1]) des *Sadebaumöles* ist, in welchem es als Acetat enthalten ist. Es zeigt eine von allen anderen Kampferarten *abweichende* Wirkung, nämlich eine *schädigende* Wirkung auf das *Blut*, die darin zum Ausdruck kommt, daß — beim Hunde — blutiger Harn entleert wird, der auch Methämoglobin enthält. Das Vergiftungsbild entspricht dem beim Menschen beobachteten, wo das Sadebaumöl bezw. Abkochungen der Spitzen zum Zwecke der Herbeiführung des Aborts genommen waren. Sabinol ist nach den Untersuchungen *Semmlers*[2]) ein *Hydroxylderivat* des Terpens *Sabinen*, in welchem in p-Stellung eine Isopropyl- und Methylengruppe sich befinden; letztere ist nach *Semmler* charakteristisch für

---

1) *H. Hildebrandt*, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 45 (1901).

2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 35 S. 2045 (1901).

$C.CH<{CH_3 \atop CH_3}$
H_2C CH_2
HC CO
$CH.CH_3$
Thujon

$C.CH<{CH_3 \atop CH_3}$
H_2C CH_2
HC $CH.OH$
$C:CH_2$
Sabinol

$C.CH<{CH_3 \atop CH_3}$
H_2C CH_2
HC CH_2
$C:CH_2$
Sabinen

die „Pseudo“gruppe der Terpene. Das Terpen Sabinen ist ein wenig differenter Körper; im Organismus erfolgt eine Oxydation an einer Stelle des Ringes, anscheinend jedoch nicht an der gleichen Stelle, wo bei Sabinol das Hydroxyl sich befindet, womit übereinstimmt, daß, abgesehen von der verschiedenen Giftigkeit, die aus dem Harne gewonnenen Umsetzungs- bezw. Oxydationsprodukte nicht die gleichen sind.

Für Camphen, welches nach den Untersuchungen Semmlers[1]) zur Pseudoklasse der Terpene gehört, konnten die Umsetzungen im Tierkörper verfolgt werden, da es sich herausstellte, daß Camphen im Organismus in gleicher Weise oxydiert wird wie außerhalb des Tierkörpers. Für Camphen sind folgende Formeln angenommen worden:

CH
H_2C CH
$C(CH_3)_2$
H_2C CH
C
CH_3
Bredt[2])

CH
H_2C
$C(CH_3)_2$ $C=CH_2$
H_2C
C
CH_3
Semmler[3])

---

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 33 S. 3423 (1899).
2) Bredt, Ann. d. Chemie 310 S. 134.
3) Semmler, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 33 S. 3423 (1899).

$$\text{Camphenglycol (Wagner)[1]} \rightarrow \text{Camphenilanaldehyd (Bredt)[2]}$$

Camphenglycol
(Wagner)[1]

Camphenilanaldehyd
(Bredt)[2]

Durch vorsichtige Oxydation hat Wagner aus dem Camphen das Camphenglycol erhalten und dieses durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure in einen Aldehyd übergeführt, den Bredt für identisch mit dem von ihm dargestellten Camphenilanaldehyd hält. In ähnlicher Weise kann man sich den Vorgang im Organismus vorstellen, indem bei der Spaltung der Camphenglycolglykuronsäure ebenfalls dieser Aldehyd entsteht, bei dessen Oxydation die Säure $C_{10}H_{16}O_2$ entsteht: Isocamphenylansäure (Sp. 118°)[3]. Es ist hiernach nicht unwahrseheinlich, daß auch andere Terpene der „Pseudo"klasse eine analoge Veränderung erfahren, woraus sich im Falle des Sabinen die Verschiedenheit der Umsetzungsprodukte gegenüber denen des Sabinols erklären würden. Bei den der Orthoklasse der Terpene zugehörigen Verbindungen wie Limonen ist eine Oxydation der in p-Stellung zur Isopropylgruppe befindlichen Methylgruppe zu Carboxyl neben einer Hydroxylierung am Kern in Betracht zu ziehen.

Eine solche Oxydation einer am Ringe befindlichen Methylgruppe ist bei einem allerdings der aliphatischen Reihe angehörigen Aldehyd, dem Citral[4]) aus Limon-

1) Wagner, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 23 S. 2309 (1889).

2) l. c. S. 116 (Bredt u. Jagelki).

3) E. Fromm, H. Hildebrandt, P. Clemens, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 37 (1902).

4) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 45 u. 46 (1902).

grasöl mit Sicherheit nachgewiesen. Citral steht auch in naher Beziehung zu p-Cymol; es wurde von Semmler[1]) durch Erwärmen mit $KHSO_4$ auf 190° in p-Cymol direkt übergeführt:

$$\begin{matrix} H_3C \\ H_3C \end{matrix}\!\!>C:CH.CH_2.CH_2.\underset{\substack{\cdot \\ CH_3}}{C}:CH.CHO \rightarrow \text{p-Cymol: } C_6H_4(CH(CH_3)_2)(CH_3)$$

(Strukturformel: Benzolring C … HC, CH, HC, CH, mit $CH(CH_3)_2$ [H_3C CH_3 / CH] oben und $C.CH_3$ unten.)

Der leichte Übergang der entsprechenden Methylgruppe des p-Cymol in Carboxyl ist schon lange bekannt: Entstehung von Cuminsäure[2]). Der nach Darreichung von Citral im Organismus entstehenden zweibasischen Säure kommt höchstwahrscheinlich folgende Konstitution zu:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>C=CH.CH_2.CH=\underset{\substack{\cdot \\ COOH}}{C}-CH_2.COOH$$

d. i. 7 Methyloktadien (3.6) disäure (1.3).

Bei der Zinkstaubdestillation des Ammoniumsalzes lieferte sie ein Pyrrolderivat, das intensiv die Fichtenspanreaktion gab, daher gehört sie der Bernsteinsäurereihe an. Bei Behandlung mit Natriumamalgam blieb die Säure unverändert. Anhydrierungsversuche vermittels Acetylchlorid blieben erfolglos[3]). Außer dieser kristallinischen Säure liefert Citral im Organismus eine isomere amorphe Säure[4]), deren Invertierungsprodukt kristallinisch erhalten wurde; sie ist wahrscheinlich enstanden durch

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 24 S. 201 (1890).

2) Ziegler, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 1 (1873).

3) H. Hildebrandt und C. Harries, Beitr. zur chemischen Physiol. u. Pathol. Bd. 4 (1903).

4) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 46 (1901).

Oxydation einer der endständigen Methylgruppen. Die zweibasische Säure entsteht im Organismus auch nach Darreichung von Geraniol, dem zum Citral gehörigen Alkohol, während nach Darreichung von Nerol nur geringfügige Mengen im Harne nachgewiesen werden können. Es geht hieraus hervor, daß Nerol entweder kleine Mengen Geraniol enthält oder im Organismus eine teilweise Umlagerung durch Verschiebung einer Doppelbindung erfolgt. Dagegen liefert Geraniumsäure[1]), welche durch Oxydation von Citral entsteht, reichliche Mengen der zweibasischen Säure nach Verabreichung beim Kaninchen.

Ebenso wie das kettenförmige Citral in zwei raumisomere zyklische Derivate α- und β-Cyclocitral übergeführt werden kann, läßt sich auch die Geraniumsäure in zwei entsprechende zyklische Gebilde überführen. Verdünnte Säuren wirken auf aliphatische Terpenverbindungen derart, daß sie die vorhandenen doppelten Bindungen durch Anlagerung der Elemente des Wassers aufheben; dabei lagern sich die Hydroxylgruppen mit Vorliebe an die Kohlenstoffatome, welche Methylgruppen tragen[2]). Durch die Hydrolyse der Geraniumsäure entsteht zunächst:

$$(CH_3)_2 . C(OH) . CH_2 . CH_2 . CH_2 . \underset{H_3C}{C}(OH)CH_2 . COOH$$

Der Ringschluß erfolgt zunächst im Sinne der Formel I; je nach der Richtung der Wasserabspaltung entstehen α- und β-Cyclogeraniumsäure

I.: Ring aus $C(CH_3)_2$, $CH.COOH$, $C<^{OH}_{CH_3}$, CH_2, H_2C, H_2C

α-: Ring aus $C(CH_3)_2$, $CH.COOH$, $C.CH_3$, CH (Doppelbindung zwischen $C.CH_3$ und CH), H_2C, H_2C

β-: Ring aus $C(CH_3)_2$, $C.COOH$, $C.CH_3$ (Doppelbindung zwischen $C.COOH$ und $C.CH_3$), CH_2, H_2C, H_2C

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 26 S. 2717 (1893).

2) Tiemann, Ebenda Bd. 28 S. 2137 u. Bd. 31 S. 882 (1895).

Dieses Verhalten erklärt, daß die zweibasische Säure nicht in das ringförmige Isomere sich umlagern läßt.

Vergleicht man die zyklischen Kampfer Cyclocitral, Cyclogeraniol in physiologischer Hinsicht mit den kettenförmigen Isomeren, so zeigt es sich übereinstimmend, daß die kettenförmigen Körper stärker wirksam sind als die ringförmigen Isomeren[1]; es ergibt sich also hier ein bemerkenswerter Gegensatz zum Verhalten der früher besprochenen zyklischen und aliphatischen Imine. Aber auch innerhalb dieser Gruppen machen sich interessante Verschiedenheiten geltend, welche lediglich bedingt sind durch den Unterschied in der Lage der doppelten Bindung.

Während die Geraniumsäure ein noch ziemlich differenter Körper ist, zeigte die durch Oxydation eines Methyls entstandene zweibasische Säure keinerlei Wirkung, selbst wenn 0,1 g einem Frosch injiziert wurden.

Zwischen α- und β-Cyclogeraniumsäure machten sich erhebliche Unterschiede geltend, indem α-Cyclogeraniumsäure ähnlich wie Citral und Geraniumsäure, wenn auch schwächer wirkten, während β-Cyclogeraniumsäure selbst in einer Menge von 0,3 g ohne jede Wirkung[2] war.

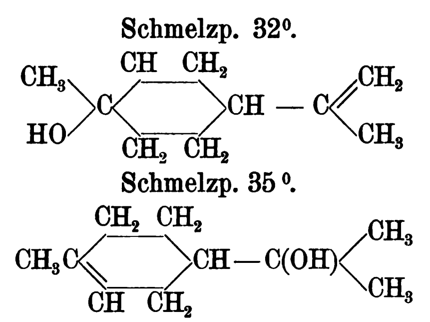
In welcher Weise eine verschiedene Lage der doppelten Bindung die Wirkung beeinflußt, konnte R. Matzel[3]) feststellen, welcher auf meine Veranlassung die beiden isomeren Terpineole untersuchte.

---

1) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol. Bd. 46 (1901).

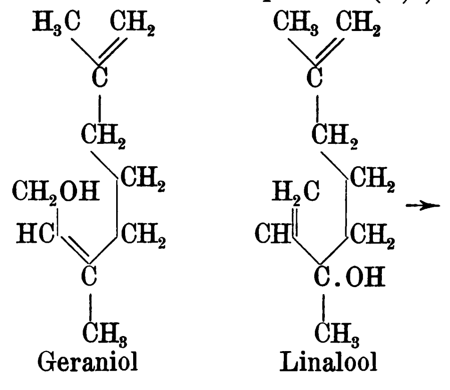
2) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 46 (1901).

3) Arch. internat. de Pharmacodyn. Bd. 14 (1906).



Die aus dem Harne der Tiere isolierten Paarungsprodukte mit Glykuronsäure zeigten Unterschiede im optischen Verhalten; auch waren die Schmelzpunkte der freien Säuren verschieden.

Die beiden Terpineole kann man durch Wasserentziehung in das Terpen Limonen überführen; auch kann man Limonen indirekt über das Limonenmonohalogenhydrat in das Terpineol (35°) überführen (Semmler)[1]. Direkt kann man letzteres erhalten aus den kettenförmigen Alkoholen Geraniol und Linalool sowie aus dem Terpen Pinen, in letzteren beiden Fällen über das intermediäre Zwischenprodukt (II)[2])



1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 28, S. 2190 (1894).

2) F. W. Semmler, Die ätherischen Öle, S. 466, Leipzig 1906, Veit & Co.

CH
H_2C $H_3C.C.CH_3$ CH_2
HC CH
$C.CH_3$
Pinen

H_3C CH_3
COH
CH_2
CH_2OH CH_2
H_2C CH_2
COH
CH_3
J. Zwischenpr. (II)

H_3C CH_3
COH
CH
H_2C CH_2
H_2C CH_2
C
CH_3
Terpineol 35°

G e r a n i o l geht durch W a s s e r a b s p a l t u n g direkt in L i m o n e n über; in letzteres hat L. T s c h u g a e f f[1]) auch das Carvon übergeführt; beim Carvon beruht also die Giftigkeit lediglich auf der Gegenwart der Carbonylgruppe. Die stärkere Wirkung der Alkohole Geraniol und Linalool beruht auf ihrer kettenförmigen Struktur, weder die T e r p i n e o l e noch das C y c l o g e r a n i o l[2]), in das Geraniol durch Ringschließung übergeführt werden kann, zeigen eine starke Wirkung.

CH_3 CH_2
C
CH_2
CH_2OH CH_2
HC CH_2
C
CH_3
G e r a n i o l

CH_2
H_3C H_3C C CH_2
$HOH_2C.C$ CH_2
C
CH_3
C y c l o g e r a n i o l

1) Nach Chem. Centralbl. 1905, I, S. 93.
2) H. H i l d e b r a n d t, Beitr. z. chem. Pathol. Bd. 4 (1904).

Von dem kettenförmigen Aldehyd Citronellal gelangt man mittels Essigsäureanhydrid zum Alkohol Isopulegol; durch Oxydation dieses mit Chromsäure in Eisessig wurde das Isopulegon $C_{10}H_{16}O$ erhalten, das dem Menthon sehr nahe steht.

Citronellal → Isopulegol, Isopulegon

Menthon, Menthol, Thymol

Neuerdings haben Ciamician und Silber[1]) Menthon mittels des Verfahrens der Belichtung in die kettenförmige Decylsäure und außerdem in Menthocitronellal übergeführt

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 40 S. 2421 (1907).

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH.CH_2.CH_2.CH_2.\underset{\dot{}\;CH_3}{CH}.CH_2.COOH$$

Decylsäure

$$(CH_3)_2C{:}CH{-}\underset{H_2C\,-\,CH_2}{\overset{H_2C\,-\,CHO}{}}\!\!>\!CH.CH_3$$

Menthocitronellal.

In ihrer Wirkung sind die Isoverbindungen der Pulegons und Pulegols nicht untersucht worden; nach W. Lindemann[1]) sind Pulegon und Pulegol in ihrer Wirkung identisch. Wird die Reduktion des Pulegons noch weitergetrieben, so wird im Pulegol die C:C-Gruppe in CH.CH umgewandelt, und es entsteht Menthol, welches viel weniger giftig ist als Pulegol. Demnach ist es zweifellos die doppelte Bindung in der Seitenkette, welche die Giftwirkung des Pulegons und Pulegols bedingt.

Das von C. Harries und G. Roeder[2]) als α-Isopulegon bezeichnete Derivat wird durch längeres Stehen in alkoholischer Lösung mit Barytwasser quantitativ in rechtsdrehendes Pulegon umgelagert. Hiernach scheint es, daß sich bezüglich des Verhaltens im Organismus ein abweichendes Verhalten der Isoverbindungen nicht erwarten läßt.

Von besonderem Interesse erscheint es, daß die hier betrachtete Reihe von Verbindungen in so naher Beziehung zu **Thymol** steht; Menthol ist ein hexahydriertes Thymol. Das Thymol zeichnet sich vor den Phenolen durch besonders geringe Giftigkeit aus und ist als Bestandteil zahlreicher ätherischer Öle bekannt. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß auch in der Pflanze Übergänge von Phenolen zur Kampfergruppe stattfinden.

1) Arch. f. exp. Pharmkol. Bd. 42 (1899).
2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 32 S. 3371 (1899).

Zehnter Abschnitt.

Die Nitrile.

Bei der Besprechung der Urethane, der Ester der Carbaminsäure $CO<^{NH_2}_{OH}$, wurde auch dieser selbst sowie des Diamids der Kohlensäure, des Harnstoffs Erwähnung getan. Das Ammoniaksalz der Carbaminsäure entsteht durch direkte Vereinigung von trockenem Ammoniak- und Kohlendioxydgas und geht mit Wasser in Ammoniumcarbonat über:

$$2\,NH_3 + CO_2 = CO<^{NH_2}_{ONH_4} \quad + H_2O = CO<^{ONH_4}_{ONH_4}$$

carbaminsaures Ammonium kohlensaures Ammonium.

Diese beiden Salze gehen beim Erhitzen in Harnstoff $CO<^{NH_2}_{NH_2}$ unter Wasseraustritt über. Nun entsteht Harnstoff auch leicht beim Verdunsten einer wässrigen Lösung von Ammoniumcyanat unter Umlagerung:

$$NCO(NH_4) = NH_2 - CO - NH_2.$$

Die Cyansäure, das Imid der Kohlensäure, wo also beide Hydroxyle durch eine zweiwertige Gruppe $=NH$, also durch Imid, ersetzt sind, hat die Zusammensetzung CONH und kann in zwei verschiedenen Formen gedacht werden $N \equiv C - OH$ oder $CO = NH$, je nachdem darin ein Hydroxyl mit Cyan oder Imid mit Carbonyl verbunden angenommen wird. Die Cyansäure entsteht durch Addition von Sauerstoff aus der Cyanwasserstoffsäure oder Blausäure HCN; der Wasserstoff der Cyanwasserstoffsäure kann außer durch OH ersetzt werden durch SH, NH_2, durch Halogen, Metalle. In allen diesen Formen ist die einwertige Cyan-(CN-)gruppe im höchsten Grade giftig. Die Blutlaugensalze (Ferro- und Ferricyankalium) werden durch stärkere Säuren unter Entwicklung von Blausäure

zersetzt, was unter Umständen im Magen geschehen kann. Auch aus dem Glycosid Amygdalin entsteht durch Spaltung auch im Magen Blausäure. Die eminente Lebensgefährlichkeit der Blausäure beruht darauf, daß sie rapide die Atmung lähmt, ohne daß es vorher zu einer Wirkung auf das Blut kommt. Die Wirkung ähnelt in dieser Beziehung sehr der des Schwefelwasserstoffs; auch hier sind die Vergiftungserscheinungen größtenteils Folgen der direkten nervösen Wirkung des Giftes, wenn auch hier eine direkte Blutwirkung (Sulfhämoglobin) zu beobachten ist. In beiden Fällen beruht vielleicht die Giftwirkung darauf, daß die Nervenzellen ihres Sauerstoffes beraubt werden [1]). Daß Schwefelwasserstoffgas mit Luft bei einer Temperatur von 40 bis 50° zur Bildung von Schwefelsäure führt, ist ja bekannt.

Blausäure bildet sich beim Erhitzen von Ammoniumformiat $H.COO.NH_4 = HCN + 2H_2O$ und ist demnach das Nitril der Ameisensäure; ersetzt man den Wasserstoff durch Alkoholradikale, so entstehen im Acetonitril und Propionsäurenitril weniger giftige Körper, die aber immerhin noch differenter sind als die entsprechenden Carboxylderivate, wie Cyanessigsäure [2]). Dagegen gehören Benzonitril und vor allem Benzylcyanid zu den stark giftigen Körpern.

Die Moleküle einiger Nitrile sind so labil, daß sie fortwährend Blausäure abspalten wie das Formaldehydcyanhydrin $CH_2(OH)CN$; noch giftiger als dieses ist das Chloralcyanhydrin und das Mandelsäurenitril, welche Eigenschaft auf der Gegenwart einer Hydroxylgruppe im Molekül beruhen dürfte.

Starke Giftigkeit zeigen auch diejenigen Aminonitrile, die den Aminostickstoff in Verbindung mit Äthylgruppen

---

1) Harnack, Vergiftungen in Ebstein-Schwalbes Handb. F. Enke (1906).

2) Fiquet Comptes rendus 130 S. 942.

enthalten, weniger diejenigen, welche ihn in Verbindung mit einer Phenylgruppe enthalten. Bei ersteren vermindert Addition von Jodmethyl an den Stickstoff die Giftigkeit. Nach R. Hunt[1]) ordnen sich die Nitrile nach folgenden Relationen der Dosen:

Substanz	Giftigkeit des Moleküls (HCN = 1)	
Blausäure	HCN	1
Acetonitril	CH_3CN	92,2
Formaldehydcyanhydrin	$CH_2(OH)CN$	1,42
Chloralcyanhydrin	$CCl_3CH(OH)CN$	0,66
Benzonitril	C_6H_5CN	9,5
Benzylcyanid	$C_6H_5CH_2CN$	1,47
Mandelsäurenitril	$C_6H_5CH(OH)CN$	0,93
Diäthylaminoacetotonitril HCl	$CH_2<^{CN}_{N(C_2H_5)_2HCl}$	1,09
Diäthylaminomilchsäurenitril	$CH_3CH<^{CN}_{N(C_2H_5)_2}$	0,94
Phenylaminoacetonitril	$CH_2<^{CN}_{NHC_6H_5}$	2,25
Diäthylaminophenylacetonitril	$C_6H_5CH<^{CN}_{N(C_2H_5)_2}$	0,73

Elfter Abschnitt.

Metall-organische und halogen-substituierte Verbindungen.

Die noch zu betrachtenden Metalle und Halogene zeigen insofern eine nahe Verwandtschaft mit dem tierischen Gewebe, als nach deren Einfuhr in den Organismus Verbindungen mit organischen Bestandteilen des Tierkörpers sich bilden, welche nichts gemein haben mit den so häufig stattfindenden Paarungsprozessen, mittels deren sich der Organismus der zugeführten Substanzen ent-

1) Arch. Internat. de Pharmacod. Bd. XII (1904).

ledigt. Vielmehr kommt es hier zu einer mehr oder weniger größeren Aufspeicherung der im Organismus erzeugten organischen Verbindungen.

Bei den Salzen der *Schwermetalle* hängt die *lokale* Wirkung im wesentlichen von den neben dem Metall enthaltenen anderen Elementen ab; auch wenn das Metall in organischer Verbindung sich befindet, kann diese Lokalwirkung zum Ausdruck kommen. Wenn man im *Fluoresceïn* die an den Benzolkernen befindlichen H-Atome sukzessive durch 10 HgOH ersetzt[1]), entsprechend den an den Kernen befindlichen Zahlen 1 bis 10, so steigt damit die *lokale* Reiz- und allgemeine Giftwirkung ganz *beträchtlich*, während die *fluoreszierende* Wirkung verschwindet.

```
         2       1
         H       H
         C  C O C C
  O ═  /  \ / \ // \  CONa
      |    |   |    ||
  4HC  \  / \\ / \\ /  CH 3
         CH  C   CH
         6   |   5
    10HC  // \  C.COONa
         |    ||
     8HC  \  //  CH 7
            C
            H
            9
```

Hinsichtlich der Allgemeinwirkung macht sich bei den Metallen kein prinzipieller Unterschied geltend, da der Organismus die Eigenschaft hat, auch schwer lösliche Verbindungen in eine lösliche Form zu bringen und so zu resorbieren; diese Fähigkeit hat man in der mannigfachsten Weise auszunützen versucht, indem man zu therapeutischen Zwecken Verbindungen einführte, von denen man annahm, daß im Organismus erst allmählich die wirksame Komponente zur Abspaltung kommen würde. Namentlich beim *Eisen*, *Quecksilber* und *Arsen* hat man eine große Anzahl derartiger Verbindungen dargestellt und empfohlen. Man hat damit auch vielfach den gewünschten Zweck erreicht, wenn nicht wie bei einigen

---

1) Dargestellt von H. *Pauly*.

Eisenpräparaten, bereits durch die Säure des Magensaftes eine Spaltung erfolgte.

Über organische Arsenverbindungen liegen Untersuchungen von H. Schulz [1]) vor, der die Dimethylarsinsäure (**„Kakodylsäure“**) und die Diphenylarsinsäure bei Kaninchen injizierte und schädliche Wirkung feststellte, ohne jedoch entscheiden zu können, ob die Wirkung auf das Entstehen von Arsenoxyden zurückzuführen ist. Dieser Nachweis wurde hinsichtlich der Kakodylsäure erst von A. Heffter [2]) erbracht.

$(CH_3)_2AsO_2H$ Dimethylarsinsäure — $(C_6H_5)_2AsO_2H$ Diphenylarsinsäure

$H_2N.C_6H_4.AsO_3H_2$
p-Amidophenylarsinsäure (**„Atoxyl“**)

Die Monophenylarsinsäure ist nach H. Schulz weniger giftig als die Diphenylarsinsäure, noch weniger das Amidoderivat der ersteren, als welches durch P. Ehrlich und Bertheim [3]) das häufig bei Schlafkrankheit und Syphilis angewandte „Atoxyl“ erkannt wurde.

Die von E. Fischer [4]) dargestellte β-Quecksilberdipropionsäure $Hg(CH_2.CH_2.COOH)_2$ ist nach Untersuchungen v. Merings im Vergleich zu den gewöhnlichen Quecksilbersalzen sehr wenig giftig; selbst 1 g innerlich machte beim Hunde keine Vergiftungserscheinungen. Beim Erhitzen entsteht Oxyquecksilberpropionsäureanhydrid $Hg{<}{CH_2.CH_2.CO \atop O\text{———————}|}$, analog dem o-Oxymercuriobenzoesäureanhydrid von Pesci und Oxymercurosalicylsäureanhydrid

1) Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol. Bd. 11 (1879).
2) Ebenda Bd. 46 (1901).
3) Berl. klin. Wochenschr. Nr. 9—12 (1907). Pharmaceutische Ztg. (1907) Nr. 35.
4) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 40 S. 387 (1907).

von Buroni[1]), welch letzterem nach meinen Untersuchungen[2]) ebenso wie dem Thymolquecksilberchlorid von O. Dimroth[3]) reizende Wirkungen auf den Darmtraktus zukommen.

$$Hg.C_6H_3OH.CO \quad (\text{mit O-Brücke}) \qquad C_6H_2(CH_3)(C_3H_7)(OH).HgCl$$

Von gewissen Elementen weiß man, daß sie zum notwendigen Bestand des Organismus gehören wie Eisen, Kalk, Schwefel, Chlor, Jod; man hat gefunden, daß deren Entziehung den Organismus namentlich zur Zeit des Wachstums schwer schädigt. Dagegen muß es als willkürlich bezeichnet werden, aus dem allseitigen Vorkommen eines Elementes im Organismus den Schluß zu ziehen, daß es zur Existenz notwendig sei. Dem Schwefel wurde die Fähigkeit zugeschrieben, beim Zusammentreffen mit Wasser freien Sauerstoff zu entwickeln, der seinerseits besonders günstige Wirkungen[4]) haben sollte. Die Bildung von SH_2 im Darmkanale ist nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse auf einen Reduktionsprozeß zurückzuführen, den das Eiweiß dem eingeführten Schwefel gegenüber betätigt[5]).

Vor kurzem wurde der Befund[6]) kleiner Mengen **Lithium** in gewissen Organen des Organismus als besondere Entdeckung selbst in Tagesblättern gepriesen; bald aber stellte es sich durch die Untersuchungen F. Bergers[7]) heraus, daß, wenn leicht lösliche Lithiumverbindungen (Jodid, Chlorid) im Organismus mit den Carbo-

1) Buroni, Gaz. chim. ital. 32 II.
2) H. Hildebrandt, Ztsch. f. physiol. Chemie Bd. 43 S. 250 (1904).
3) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 35 S. 2764 (1902).
4) H. Schulz, Pharmacodynamik des Schwefels, Greifswald (1906). J. Abel, Deutsche Medicinalztg. (1896) Nr. 36.
5) A. Heffter, Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 51 (1904)
6) E. Herrmann, Pflügers Arch. Bd. 109 (1905).
7) Arch. f. exp. Pharmakol. Bd. 55 (1906).

naten und Phosphaten der Körperflüssigkeiten oder der Nahrung zusammentreffen, die schwerer lösliche Verbindung des Carbonats und Phosphats entstehen und je nach der Konzentration ausfallen muß, womit sich auch die schleppende Ausscheidung des Lithium erklärt.

Eine eigenartige Stellung nehmen die Halogene Chlor, Brom, Jod ein, insofern deren Eintritt in organische Verbindungen für deren Wirkung in ganz bestimmter Richtung von Einfluß ist. Treten drei Atome eines Halogen in das Methan CH_4 ein, so entstehen Körper mit ganz verschiedenartiger Wirkung; Chloroform $CHCl_3$ hat sich als Betäubungsmittel eingeführt, Bromoform $CHBr_3$ als Beruhigungsmittel, Jodoform CHJ_3 als Wundantisepticum. Die analoge Wirkung des Chlor haben wir bereits beim Chloralhydrat kennen gelernt. Beim Eintritt von Halogen in den Benzolkern erfährt die physiologische Wirkung eine Veränderung und zwar eine Verstärkung, jedoch abhängig von der Stellung; so erwiesen sich von den halogensubstituierten Toluolen[1]) die p-Verbindungen als die giftigsten; am wenigsten giftig sind die Orthoverbindungen. Bei den Oxydationsprodukten, den halogensubstituierten Benzoesäuren, ergaben sich die analogen Unterschiede hinsichtlich ihrer Giftigkeit. Ferner erwiesen sich hier die Bromderivate als die giftigeren; doch ist das relative Verhältnis der Giftigkeit innerhalb derselben Reihe das analoge. Es ergab sich folgende Reihe, wenn die für die p-Brombenzoesäure ermittelte Dosis als Einheit der Normallösung gesetzt wurde.

p-Brombenzoesäure : 1,0	p-Chlorbenzoesäure : 1,2
m-Brombenzoesäure : 1,3	o-Brombenzoesäure : 1,5
m-Chlorbenzoesäure : 2,3	o-Chlorbenzoesäure : 3,3.

Auch bei den aromatischen Oxycarbonsäuren führte Substitution von Brom in den Kern eine Verstärkung der

1) H. Hildebrandt, Beitr. z. chem. Pathol. Bd. 3 (1902).

Wirkung herbei[1]). Bei den Phenolen selbst nimmt mit der Einführung von Brom die Schleimhaut reizende Wirkung zu, was auch beim Tribromphenol zutrifft, in welchem die drei reaktionsfähigen Stellen im Kern durch Brom besetzt sind. Hiergegen wird, wie ich bereits ausführte, bei den starkwirkenden Oxybenzylpiperidinen durch Einführung von Brom an eine noch reaktionsfähige Stelle des Benzolringes die spezifische Wirkung aufgehoben. In welcher Weise andererseits der Eintritt von Brom die schlafmachende Wirkung des Diäthylacetamids verstärkt, haben wir bei Betrachtung des als „Neuronal" bezeichneten Produktes gesehen.

Die Eigenschaft des Jod, bei seinem Eintritt in organische Atomkomplexe diesen antiseptische und desinfizierende Eigenschaften zu verleihen, ist in fast überreichem Maße ausgenutzt worden, um zu neuen noch günstiger wirkenden Mitteln zu gelangen. In einigen Verbindungen ist das Jod an die Stelle des Hydroxylwasserstoffes getreten, in anderen an den Benzolkern. Namentlich bei ersteren macht sich eine starke antiseptische und desinfizierende Wirkung geltend; es gehören zu ihnen

$$\begin{matrix} C_4H_9 \\ CH_3 \\ JO \end{matrix} \!\!>\! H_3C_6 - C_6H_2 \!\!<\!\! \begin{matrix} O \\ CH_3 \\ C_4H_9 \end{matrix} \quad \text{und} \quad \begin{matrix} C_6H_2(OJ)CH_3 . C_3H_7 \\ | \\ C_6H_2(OJ)CH_3 . C_3H_7 \end{matrix}$$

Europhen, Isobutylokresoljodid — **Aristol,** Dithymoldijodid

ferner das p-Jodoanisol $C_6H_4<^{OCH_3}_{JO_2}$, das wie alle Jodoverbindungen die Gruppe JO_2 besitzt[2]). Im Kontakte mit tierischem Gewebe geht es unter Abgabe von Sauerstoff über in p-Jodosoanisol $C_6H_4<^{OCH_3}_{JO}$ und weiter in

1) H. Hildebrandt, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 43 (1904).
2) F. Röhmann, Allg. med. Centralztg. Nr. 51 (1904).

Jodanisol $C_6H_4<^{OCH_3}_{J}$; dieses endlich zersetzt sich — sicher bei innerlicher Darreichung — in Jodphenol $C_6H_4<^{OH}_{J}$ und Methylalkohol.

Mit der Fähigkeit, seinen Sauerstoff in aktivem Zustande abzugeben, sollte seine starke baktericide Wirkung zusammenhängen. Nachprüfungen, welche M. *Takayama*[1]) unter R. *Koberts* Leitung angestellt hat, ergaben, daß dem **Isoform** die Eigenschaft zukommt, den Blutfarbstoff in *Methämoglobin* und schließlich in *Hämatin* zu verwandeln und zwar auch innerhalb des Organismus. Auch die *niederen Oxydationsstufen* haben, wenn auch in geringerem Grade *hämolytische* und *Methhämoglobin* bildende Wirkung. Diese Wirkung erinnert an die bei den sauerstoffreichen Verbindungen bekannte, und es scheint bei der Anwendung Vorsicht geboten. Auch dem neuerdings empfohlenen **Jothion,** Dijodhydroxypropan $CH_2J.CHOH.CH_2J$ kommen nach *Takayama* ähnliche schädliche Wirkungen zu.

Die Absicht, welche zur Empfehlung dieses Körpers führte, war freilich eine ganz andere als im Falle des *Isoform*; es sollte nicht für die äußere, sondern für die interne Jodtherapie dienen, also die Wirkung des Jods bei innerlicher Zufuhr hervorrufen, d. h. namentlich bei gewissen chronischen Krankheitsprozessen verwandt werden, und zwar sollte vor allem die perkutane Anwendung in Betracht kommen.

Dieses Ziel ist aber bereits früher durch die Darstellung der jodhaltigen Eiweißverbindungen und vor allem der *Halogenfette*[2]) erreicht worden. Die Darstellung letzterer Körper **Jodipin** und **Bromipin** beruht auf der

---

1) Beitr. z. Toxikol. u. Gerichtl. Medicin. F. Enke (1905).

2) H. *Winternitz*, Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 23 (1897), Ztschr. f. physiol. Chem. (1898).

schon lange bekannten Eigenschaft der Fette, Halogen zu addieren, eine Eigenschaft, die auf der Anwesenheit ungesättigter Fettsäuren beruht. Nach dem Einnehmen von Jodipin ist im Harn Jodalkali nachweisbar; die Ausscheidung dauert aber wesentlich länger als bei den Jodalkalien, da die Zersetzung ganz allmählich erfolgt.

Da aber das Jodipin wegen seiner öligen Beschaffenheit und des wenig angenehmen Geschmackes für die innerliche Darreichung wenig geeignet ist, so haben E. Fischer und J. v. Mering[1]) eine andere Klasse von jodhaltigen Präparaten empfohlen, welche fest und gegeschmacklos sind; es sind die in Wasser unlöslichen Salze der hochmolekularen Monojodfettsäuren mit Calcium, Strontium, Magnesium. Am leichtesten darstellbar erwies sich das Calciumsalz der Monojodbehensäure, die aus der Erukasäure des Rüböls durch Anlagerung von Jodwasserstoff entsteht und 26 Proz. Jod enthält (**„Sajodin“**). Es wird wegen seiner Geschmacklosigkeit und der geringeren Gefahr des Jodismus bei tertiärer Syphilis, arteriosklerotischer Gefäßerkrankung und asthmatischen Beschwerden empfohlen.

Die hier besprochenen organischen Jodverbindungen haben die Eigenschaft, im Organismus mehr oder weniger leicht freies Jod abzuspalten und daher in der gleichen Richtung wie freies Jod zu wirken, wobei natürlich die Struktur des Moleküls nicht ohne Bedeutung ist. Es ist nun von besonderem Interesse, daß organische jodhaltige Verbindungen in lebenden Organismen[2]) vorkommen, denen augenscheinlich eine ganz andere und zwar eigenartige Wirkung zukommt; sichergestellt ist eine solche spezifische Wirkung allerdings nur bei der von

1) „Medizinische Klinik“ 1906 Nr. 7.

2) Drechsel, Zeitschr. f. Biologie Bd. 33 (1897). — E. Harnack, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 24 (1898).

E. Baumann[1]) aus der Schilddrüse isolierten jodhaltigen Verbindung, dem **Thyrojodin**[2]), mittels dessen es gelingt, die bei thyrektomierten Tieren auftretenden Krankheitserscheinungen zu beseitigen, während Jod und jodhaltige organische Verbindungen hierbei ebenso versagen wie bei den entsprechenden Erkrankungen des Menschen. Nach Harnack kommt dem **Jodospongin** (l. c.) ein Einfluß auf die strumipriven Symptome beim Hunde zu; auch hat das Ausgangsmaterial (in Form der Spongia tosta) in der praktischen Heilkunde sich bewährt. Offenbar ist diese Wirkung verknüpft mit der eigenartigen Zusammensetzung des wirksamen Prinzips, welches das Jod in so fester Bindung enthält, daß sein Nachweis erst durch Veraschung der Substanz gelingt.

Neuerdings ist es Henze[3]) gelungen im Einklange mit Wheeler und Jamieson[4]), die Gorgosäure mit inaktivem Dijodtyrosin zu identifizieren.

A. Nürnberg[5]) nimmt das Vorhandensein von jodiertem Tryptophan im Jodothyrin als sehr wahrscheinlich an.

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 21 u. 22.
2) H. Hildebrandt, Berlin. klin. Wochenschr. (1896).
3) Zeitschr. f. physiol. Chemie Nr. 51 (1906).
4) Synthesis of gorgoic. Acid. Americ. Journ. of Chem. 33, 365.
5) Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 10 (1907).

Sach-Register.

Autoren-Register.

Druck von Otto Wigand m. b. H., Leipzig.

LANE MEDICAL LIBRARY

To avoid fine, this book should be returned on or before the date last stamped below.


V403 Hildebrandt, H.
H64 Neuere Arzneimittel.
1907 59898
NAME
DATE DUE

